

Aus der Klinik für Innere Medizin
Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Immunologie
Direktor: Prof. Dr. med. Andreas Neubauer

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

Titel der Dissertation:
Stellenwert der kontrastmittelunterstützten Sonographie
(KUS) in der Diagnostik von echoreichen Milzherden:
Eine retrospektive klinisch-sonographische Studie

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von
Valentin Blank

aus
Tübingen

Marburg, 2016

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

am: 24. November 2016

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Herr Prof. Dr. H. Schäfer

Referent: Herr Prof. Dr. C. Görg

1. Korreferent: Herr PD Dr. S. Kunsch

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassungen	1
1.1 Zusammenfassung in Deutsch	1
1.2 Summary in English	2
2 Einleitung	3
2.1 Die Milz	3
2.1.1 Grundlagen der Milzvaskularisation	3
2.1.2 Fokale Veränderungen des Milzparenchyms	4
2.1.2.1 Maligne Milzveränderungen	5
2.1.2.1.1 Primär maligne Milzveränderungen	5
2.1.2.1.2 Primär maligne Lymphome	6
2.1.2.1.3 Milzmetastasen	6
2.1.2.1.4 Sekundäre Lymphominfiltration	6
2.1.2.2 Benigne Milzveränderungen	7
2.1.2.2.1 Hämangiome	7
2.1.2.2.2 Uferzellangiome (Littoralzellangiome)	8
2.1.2.2.3 Hamartome	8
2.1.2.2.4 Weitere gutartige Milzveränderungen	9
2.1.3 Der "weiße" Milzherd	9
2.2 Technische Grundlagen des medizinischen Ultraschalls	10
2.3 Kontrastmittelunterstützte Sonographie	11
2.3.1 Einführung	11
2.3.2 Entwicklung der Ultraschallkontrastmittel	11
2.3.3 Grundlagen der Kontrastmittelsonographie	11
2.3.4 Kontrastspezifische Darstellungsverfahren	12
2.3.5 Die neuen Leitlinien	13
2.3.6 Kontrastmittelverhalten der Milz	14
2.3.7 Bedeutung der KUS in der Leber	15
2.3.8 Sicherheitsaspekte	16
2.3.9 Ausblick in die Zukunft	17
3 Ziele	18
4 Material und Methoden	19
4.1 Studiendesign	19
4.2 Patientenauswahl	19
4.3 Ultraschallgeräte und Ultraschallkontrastmittel	20

4.3.1	Ultraschallgeräte	20
4.3.2	Schallsonden	21
4.3.3	Kontrastspezifische Darstellungsverfahren	21
4.3.4	Ultraschallkontrastmittel	21
4.4	Untersuchungsablauf im B-Bild und in der KUS	22
4.5	Datenerhebung	22
4.5.1	Prospektiv erhobene Daten	22
4.5.2	Retrospektiv erhobene Daten	23
4.5.3	Wiedereinbestellung von Patienten	23
4.6	Datenauswertung	24
4.6.1	Auswertung der kontrastmittelunterstützten Sonographie	24
4.6.2	Definition der verwendeten Zeitintervalle	24
4.6.3	Methodik zur Analyse der Kontrastmittelintensität	25
4.6.4	Methodik zur Analyse der Kontrastmittelmorphologie	25
4.7	Referenzstandard	28
4.7.1	Bevorzugter Referenzstandard	28
4.7.2	Alternativer Referenzstandard	28
4.8	Statistische Verfahren	29
5	Ergebnisse	30
5.1	Patientencharakteristika nach Studiengruppen	30
5.1.1	Beschreibung des Gesamtkollektivs	30
5.1.2	Beschreibung der <i>Drop-outs</i>	32
5.1.3	Beschreibung des definitiven Studienkollektivs	32
5.2	Einfluss des Referenzstandards auf die Dignitätseinschätzung	37
5.3	Auswertung der soziodemographischen Daten	38
5.4	Auswertung der B-Bild morphologischen Daten	42
5.5	Auswertung der kontrastmittelspezifischen Daten	48
5.5.1	Auswertung der Kontrastmittelmorphologie	48
5.5.1.1	Deskriptive Statistiken	48
5.5.1.2	Test auf Unterschied bezüglich Dignität	48
5.5.2	Auswertung der Kontrastmittelintensität	51
5.5.2.1	Deskriptive Statistiken	51
5.5.2.2	Test auf Unterschied bezüglich Dignität	52
5.5.2.3	Iso- und Hyperenhancement als Benignitätskriterien	52
5.6	Multivariate Regressionsanalyse	56
5.6.1	Volles logistisches Regressionsmodell	56
5.6.2	Schrittweise logistische Regression	58

6	Diskussion	59
6.1	Ergebnisse	59
6.1.1	Wertigkeit soziodemographischer Daten zur Dignitätseinschätzung echoreicher Milzherde	59
6.1.2	Wertigkeit B-Bild morphologischer Faktoren zur Dignitätseinschätzung echoreicher Milzherde	60
6.1.3	Diagnostischer Stellenwert der Kontrastmittelsonographie . . .	61
6.1.3.1	Stellenwert der Kontrastmittelmorphologie	61
6.1.3.2	Stellenwert der Kontrastmittelintensität	62
6.2	Methoden	63
6.2.1	Datenerhebung	63
6.2.2	Referenzstandard	64
6.2.3	Quantifizierung des Kontrastmittelenhancements	65
6.2.4	Enhancementmuster nach Dignität	67
6.2.5	Statistische Auswertung	69
6.3	Literatur	69
6.3.1	Soziodemographische Daten	70
6.3.2	B-Bild-morphologische Faktoren	70
6.3.3	Kontrastmittelverhalten echoreicher Milzläsionen	71
6.3.4	Kontrastmittelanalyseverfahren	74
6.4	Schlussfolgerung	74
A	Literaturverzeichnis	77
B	Abbildungsverzeichnis	85
C	Tabellenverzeichnis	87
D	Anhänge	88
D.1	Bildkasuistiken - Studienkollektiv	88
D.2	Datentabelle des Gesamtkollektivs	118
E	Verzeichnis der akademischen Lehrer	122
F	Danksagung	123

Abkürzungsverzeichnis

.jpeg	JointPhotographicExpertGroup
.psd	Photoshop Document
Abb.	Abbildung
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
B-Bild	" <i>Brightness</i> "-Bild
ca.	circa
cm	Centimeter
CT	Computertomographie
CCI	Cadence TM Coherent Contrast Imaging
CPS	Cadence TM Contrast Pulse Sequencing
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
EFSUMB	European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology
FKDS	Farbkodierte Duplexsonografie
HCC	Hepatocelluläres Karzinom
Inzidentalom	zufällig im Ultraschall entdeckter Milzherd
KI	Konfidenzintervall
KM	Kontrastmittel
ID ITT	Identifikationsnummer der <i>Intention-to-treat</i> -Population
KUS	Kontrastmittelunterstützte Sonografie
M	Mittelwert
MI	Mechanischer Index
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
n	Fallzahl
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
OR	<i>odds-ratio</i>
PET-CT	Positronen-Emissionstomographie Computertomographie
RE	<i>relative enhancement</i>
RES	Retikuloendotheliales System
RF	Raumforderungen
S.	Seite
SD	<i>standard deviation</i>
vs	versus
UKM	Ultraschallkontrastmittel
US	Untersuchung
Z	Zentralwert

1 Zusammenfassungen

1.1 Zusammenfassung in Deutsch

Einleitung: Fokale Milzläsionen sind selten. Sie werden im Ultraschall vorwiegend nach ihrer Echogenität eingeteilt. Eine Differenzierung nach ihrer Dignität ist oft schwierig. Besonders bei echoreichen, vermeintlich gutartigen Läsionen wird oft auf eine histologische Sicherung verzichtet und die Läsion verlaufskontrolliert. Ziel dieser Arbeit war die Detektion prognostisch relevanter Faktoren zur Dignitätseinschätzung fokaler echoreicher Milzherde. Das Kontrastmittelverhalten der Läsionen wurde quantitativ bestimmt.

Material und Methoden: In die retrospektive, klinisch-sonographische Studie konnten 51 echoreiche Milzläsionen (26 Frauen, 25 Männer) eingeschlossen werden. Es wurden soziodemographische, B-Bild morphologische und kontrastmittelspezifische Daten erhoben. Das Kontrastmittelverhalten der Läsionen wurde quantitativ in 7 Zeitintervallen analysiert. Die Dignitätszuordnung der Läsionen erfolgte bei 14 Patienten (27,5 %) durch eine histopathologische Befundung (bevorzugter Referenzstandard) und bei 37 Patienten (72,5 %) durch bildgebende *Follow-up*-Untersuchungen mit Größenbestimmung der Läsionen.

Ergebnisse: Sowohl benigne (n=34; 66,7 %) als auch maligne (n=17; 33,3 %) Milzläsionen zeigten in der Kontrastmittelsonographie im Schnitt ein Hypoenhancement. Bei den malignen Milzläsionen kam es im Vergleich zu den benignen Läsionen zu einer signifikant geringeren Kontrastmittelaufnahme ($p = 0,001$). Zeigte eine Läsion in der kontrastmittelunterstützten Sonographie in mindestens einem Zeitintervall ein Iso- oder Hyperenhancement, so stand dies hoch signifikant für eine benigne Läsion ($p = 0,0004$). Eine positive Tumoranamnese ($p = 0,01$), ein im B-Bild inhomogener Milzherd ($p = 0,02$) und das männliche Geschlecht ($p = 0,04$) waren signifikant mit einer malignen Milzläsion korreliert.

Schlussfolgerung: Maligne Milzläsionen werden in der Literatur übereinstimmend mit einem echoärmeren Kontrastmittelenhancement im Vergleich zu benignen Läsionen beschrieben. Hierbei kann die quantitative Analyse der KUS weiterhelfen. Es fehlen bisher jedoch geeignete *Cut-off*-Werte zur eindeutigen Dignitätszuordnung. In Zusammenschau der Befunde der Kontrastmittelsonographie, der Tumoranamnese, der Homogenität im B-Bild und des Patientengeschlechts kann die Dignität einer im Ultraschall entdeckten fokalen echoreichen Milzläsion in vielen Fällen gelingen.

1.2 Summary in English

Purpose: Focal splenic lesions are rare. In the fundamental ultrasound they are mostly classified by their echogenicity. Differentiation according to their dignity is often difficult. Histological confirmation is usually not due to the supposedly benign etiology. The aim of this study was the detection of prognostically relevant factors for the differentiation between benign and malignant focal splenic lesions. The characteristics of contrast enhanced ultrasound (CEUS) were analyzed using quantitative measurement methods.

Material and methods: In the retrospective, clinical-sonographic study $n = 51$ hyperechoic focal splenic lesions (26 women, 25 men) could be included. Sociodemographic, fundamental ultrasound morphological and contrast-specific data were collected. The enhancement of the contrast agent was quantitatively analyzed in 7 time intervals. The dignity of the lesions was performed in 14 patients (27.5 %) by histopathologic diagnosis and in 37 (72.5 %) patients by imaging follow-up investigations with measurement of the lesion size.

Results: Both benign ($n=34$; 66.7 %) and malignant ($n=17$; 33.3 %) splenic lesions showed in the contrast enhanced ultrasound in the average a hypoechoic enhancement. In malignant splenic lesions, however, there was a significantly lower uptake of the contrast agent ($p = 0.001$) compared to benign splenic lesions. If the hyperechoic lesions showed revealed an isoechoic or a hyperechoic enhancement pattern in one or more time slots, this was highly significant for a benign lesion ($p = 0.0004$). A history of malignancy ($p = 0.01$), an inhomogeneous splenic lesion in the fundamental ultrasound ($p = 0.02$) and male gender ($p = 0.04$) were significantly correlated with a malignant splenic lesion.

Conclusion: Malignant lesions are often described in the literature with a pronounced hypoechoic enhancement compared to benign lesions. In this case, the quantitative analysis of CEUS can be helpful. However, there are still missing suitable cut-off-values for the differentiation between benign and malignant lesions. When the contrast enhancement, the presence of a malignant cancer in another organ, the homogeneity in the fundamental ultrasound and the patient's sex are considered together, the classification of the dignity of a focal echogenic splenic lesion can succeed in many cases.

2 Einleitung

2.1 Die Milz

Die Milz liegt im linken Oberbauch. Sie wird funktionell in die rote und in die weiße Milzpulpa eingeteilt. Die rote Milzpulpa befindet sich in den erweiterten Anteilen des Kapillarsystems der Milz, den sogenannten Milzsinusoiden. Sie ist unter Anderem für die Filterung des Blutes zuständig. Die weiße Milzpulpa besteht aus immunologisch aktiven Zellen und ist in Form von Lymphozytenansammlungen um die Milzgefäße der roten Pulpa angeordnet [72, Kapitel 8.4.5], [30, Kapitel 1.1]. Die Milz hat eine Größe von durchschnittlich 10-12 cm im craniocaudalen Durchmesser, 6-8 cm im dorsoventralen Durchmesser, 3-4 cm im lateromedialen Durchmesser, sie wiegt etwa 150-200 g [72, Kapitel 8.4.5].

2.1.1 Grundlagen der Milzvaskularisation

Charakteristisch für die Milz ist ihre besondere Blutversorgung über zwei voneinander getrennte Blutkreisläufe: einem offenen und einem geschlossenen System [72, Kapitel 8.4.5].

Das *offene System* besteht aus einem Gebilde labyrinthartig aneinander gereihter Räume, die mit Blut gefüllt sind. Es befindet sich in den retikulären Milzsträngen der roten Pulpa und kommt mit etwa 10 % des Blutflusses in Kontakt. Das Blut fließt aus offenen Arteriolen entweder über die mit durchlässigen Membranen versehenen Milzsinusoide oder direkt über die Pulpavenen ab. Im offenen System der Milz kommt das Blut direkt mit immunologisch aktiven Zellen in Kontakt und alte, nicht mehr verformbare Erythrozyten, werden beim Wiedereintritt in die Milzsinusoide ausgesondert [72, Kapitel 8.4.5], [30, Kapitel 1.1].

Durch die Blutgefäße des *geschlossenen Systems* fließen etwa 90 % des Blutes. Sie sind im Inneren durchweg mit einer Endothelschicht ausgekleidet. Das Blut fließt über Trabekelarterien, Zentralarterien, Pinselarterien und Hülsenarterien ebenfalls über die für die Milz charakteristischen Milzsinusoide in die Pulpavenen ab. Die Milzsinusoide sind mit einem speziellen, mit länglichen Schlitzfenstern versehenen Endothel ausgekleidet und bestehen aus einem Netz buchtenartig aussackenden miteinander anastomosierenden Blutgebilden [72, Kapitel 8.4.5], [30, Kapitel 1.1].

Diese *Milzsinusoide* werden als Ursache für die vermehrte Anreicherung von Ultraschallkontrastmittel in der parenchymatösen Phase in der Milz diskutiert [29, 9]. Genauer wird hierauf nochmals im Abschnitt Kontrastmittelverhalten der Milz auf Seite 14 Bezug genommen.

2.1.2 Fokale Veränderungen des Milzparenchyms

Fokale Milzveränderungen sind selten und werden in der Mehrzahl der Fälle zufällig entdeckt (Inzidentalom) [36]. Wie Bostick schon 1945 nachweisen konnte, fanden sich unter 11 707 Autopsien ausschließlich 10 primäre Milztumore. Die Prävalenz primärer und sekundärer Milzveränderungen wird daher mit unter einem Prozent angegeben [11]. Von diesen 10 Milztumoren erwiesen sich 6 Tumore benigner (2 Hämangiome, 3 Zysten, 1 Epidermoidzellzyste) und 4 Tumore maligner Entität (2 endotheliale Sarkome, 1 retikulo-lymphozytäres Sarkom, 1 Retikulozellsarkom) [11]. Sonographisch werden umschriebene Milzveränderungen in ca. 0,2 - 0,6 % der Untersuchungen entdeckt [37, 5, 63, 34].

Die Abbildung 1 auf Seite 4 liefert eine Übersicht über die fokalen Milzveränderungen. In einer internistischen Ultraschallabteilung wurde bei etwa 200 000 Untersuchungen bei 0,27 % der Untersuchungen eine fokale Milzläsion diagnostiziert (siehe Abb. 2, S. 5) [37].

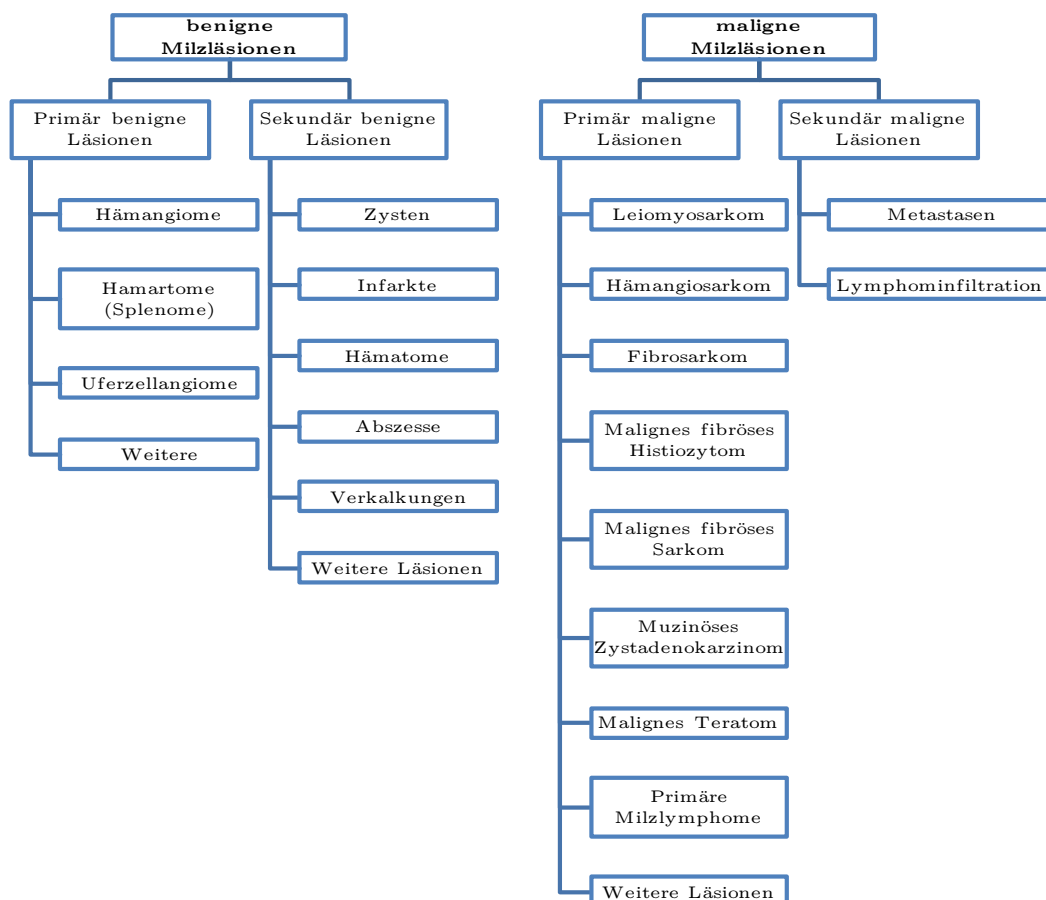


Abbildung 1: Fokale Milzveränderungen. Darstellung der häufigsten malignen und benignen Milzläsionen. Grafik erstellt nach Abbildung 4 in [21].

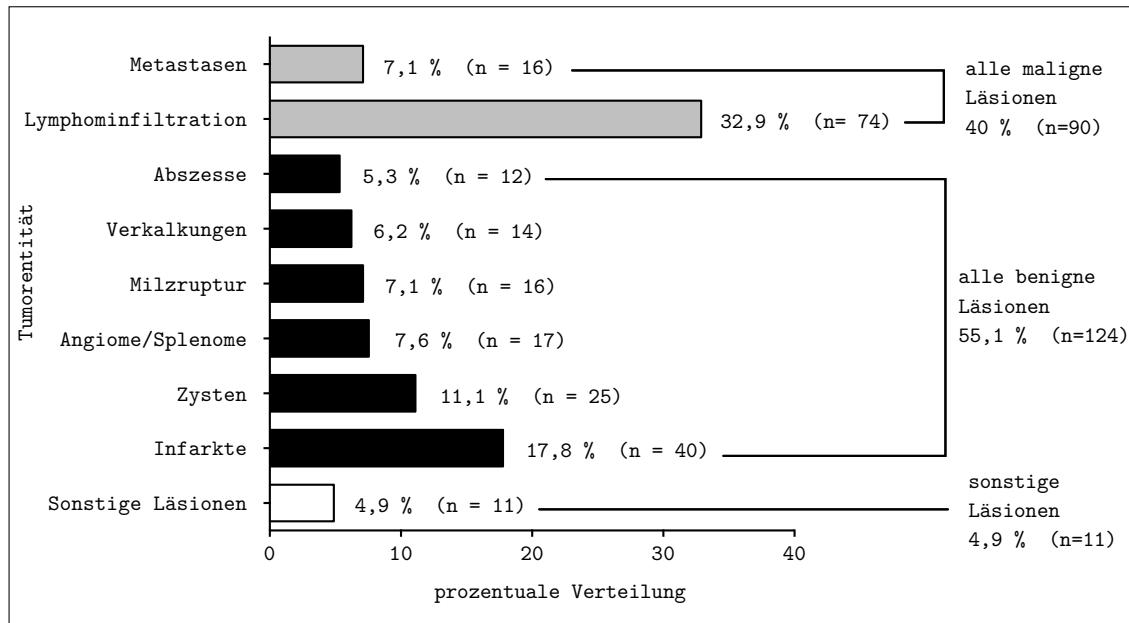


Abbildung 2: Häufigkeit fokaler Milzherde in einer internistischen Ultraschallabteilung. Darstellung mit prozentualer Verteilung und Angabe der absoluten Häufigkeiten. (n = 225 Läsionen bei ca. 100 000 Untersuchungen = 0,2%). Diagramm erstellt nach Daten aus Abbildung 10 auf S. 88 in [37].

2.1.2.1 Maligne Milzveränderungen

2.1.2.1.1 Primär maligne Milzveränderungen sind eine Seltenheit. Zu ihnen wird das maligne Teratom, das maligne fibröse Histiozytom, das muszinöse Zystadenokarzinom, das Leiomyosarkom, das Fibrosarkom, das maligne fibröse Sarkom (Kaposi-Sarkom) und das Hämangiosarkom gezählt [60].

Das Hämangiosarkom hat die größte Prävalenz unter den nicht primär lymphatisch malignen Milztumoren. Hämangiosarkome leiten sich histologisch von den Sinusendothelien ab. Es wird die Entstehung als de novo Tumor oder die Entstehung durch eine maligne Transformation aus einem gutartigen Hämangiom diskutiert. Das Hämangiosarkom hat aufgrund seiner sehr frühen Lebermetastasierung eine nur 20 %ige Überlebensrate nach 6 Monaten. Es wird daher empfohlen, frühzeitig eine Splenektomie durchzuführen. Im sonographischen B-Bild zeigt sich das Hämangiosarkom als eine meist sehr große, inhomogene und solide Herdbildung. Es kann dabei im Vergleich zum umliegenden Milzgewebe sowohl hyperechogene als auch hypoechogene sowie zystische Anteile aufweisen [11, 36, 27, 62].

Mit Hilfe der Farbdopplersonographie können in Einzelfällen venöse Flussprofile als Hinweis für eine Gefäßneubildung in den hypoechogenen Tumoranteilen nachgewiesen werden. Bezüglich des Einsatzes kontrastmittelunterstützter Sonographie beim

Hämangiosarkom gibt es noch keine Berichte in der Literatur [36].

2.1.2.1.2 Primär maligne Lymphome der Milz stellen ebenfalls eine Rarität dar. Definitionsgemäß spricht man nur dann von einem primären Milzlymphom, wenn der Lymphombefall ausschließlich auf die Milz begrenzt ist. Das sonographische Bild entspricht dabei dem des sekundären Lymphombefalls [36, 79].

2.1.2.1.3 Milzmetastasen haben nach Autopsiestudien eine Inzidenz von 0,6 %, bei Splenektomiepräparaten treten sie in 1,1 % der Fälle auf. Bei Patienten mit metastasierenden Tumoren werden Milzmetastasen in 7 % der Fälle autopsisch gefunden. Die häufigsten Lokalisationen des Primärtumors liegen dabei in absteigender Reihenfolge in der Lunge (21 %), dem Magen (16 %), dem Pankreas (12 %), der Leber (9 %) und dem Kolon (9 %) [53, 7].

Eine Milzmetastasierung wird im Vergleich zu Metastasen in der Leber deutlich seltener gefunden. Als Ursache hierfür wird ein spezielles immunologisches Mikroenvironment der Milz verantwortlich gemacht. Die Milz umfasst die größte Ansammlung von lymphatischem Gewebe im Körper und spielt damit eine entscheidende Rolle in der Immunabwehr und der Abwehr von Tumorzellen [15].

Analog zur Leber erfolgt auch die Einteilung der Milzmetastasen in hyperechogene, hypoechogene, isoechogene, echofreie und komplexe Raumforderungen. Dabei gilt das umliegende Milzgewebe als in-vivo Referenz zur Raumforderung [33].

In einer retrospektiven Untersuchung von Görg und Hoffmann stellten sich von $n = 59$ Milzmetastasen $n = 15$ (25,5 %) als isoechogene Läsionen, $n = 19$ (31 %) als echoarme, $n = 10$ (17 %) als echoreiche und $n = 15$ (25,5 %) als komplexe Läsionen dar. Im Unterschied zur gängigen Literaturmeinung scheint der hyperechogene Typ von Milzmetastasen jedoch häufiger vorzukommen [33].

2.1.2.1.4 Sekundäre Lymphominfiltration Bei ungefähr 20 bis 60 % der Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) und bei ca. 50 % der Hodgkin-Lymphome ist mit einer Milzbeteiligung zu rechnen. Die Wahrscheinlichkeit einer Milzinfiltration ist allerdings stark von den unterschiedlichen Lymphomsubentitäten und der spezifischen Krankheitsdauer abhängig [38]. Hinweisend für eine Lymphominfiltration der Milz ist eine Splenomegalie, jedoch kann auch eine Lymphominfiltration der Milz bei normaler Milzgröße vorliegen [36]. In der Subgruppe der niedrig-malignen NHL fanden Görg *et al.* bei $n = 101$ Patienten mit infiltrierter Milz bei 50 % eine Splenomegalie [38]. Bei einem internistischen Patientengut machen Lymphominfiltrationen 33 % aller fokaler Milzläsionen aus (Abbildung 2, Seite 5).

Besonders der diffuse Milzbefall verringert die Sensitivität der Diagnostik [36]. Echoarme Milzläsionen können bei Patienten mit einer Lymphomerkkrankung mit hoher Sensitivität als neoplastisch angesehen werden [35]. Bei einer Untersuchungsreihe von $n = 101$ Patienten mit einer die Milz infiltrierenden Lymphomerkkrankung entdeckten Görg *et al.* bei 36,6% eine diffuse Milzinfiltration und bei 63,4% fokale Läsionen. Von den fokalen Läsionen stellten sich $n = 100$ als hypoechogene und nur $n = 1$ als hyperechogene Läsion dar [38].

2.1.2.2 Benigne Milzveränderungen

2.1.2.2.1 Hämangiome gehören zu den häufigsten (0,03% bis 14% im Autopsiegut [57]) benignen Tumoren der Milz. Sie sind im sonographischen B-Bild meist nicht von Splenomen und Uferzellangiomen zu unterscheiden und werden im Ultraschall bei 8% aller Milzläsionen diagnostiziert (Abbildung 2, Seite 5) [36].

Die meisten Hämangiome werden im Alter von 20 bis 50 Jahren entdeckt. Männer und Frauen sind gleich oft betroffen. Meist werden Hämangiome als Zufallsbefunde (Inzidentalome) entdeckt und zeigen bei Diagnosestellung keine Symptome [1].

Hämangiome entstehen durch Gefäßproliferationen der Sinusendothelien. Sie sind meist vom kavernösen, seltener vom kapillären Typ. Hämangiome sind mit einem einfachen Endothel ausgekleidet. Die Gefäßproliferationen sind durch dünne bindegewebige Septen vom umliegenden Milzgewebe getrennt. Hämangiome können vereinzelt oder multipel auftreten und haben meist einen Durchmesser kleiner 2 cm. Ihr Wachstum ist sehr langsam und eine Ruptur die häufigste Komplikation [36, 1], [30, Kapitel 5].

Es lassen sich sonographisch zwei Befallsmuster unterscheiden [36, 86], [30, Kapitel 5]:

1. echoreiche Läsionen: meist rund, glatt begrenzt mit einer homogenen Echotextur - meist vom kavernösen Subtyp
2. echoarme Läsionen: glatt begrenzt, rund, gelegentlich mit einer radspeichenartigen Binnenstruktur - meist vom kapillären Subtyp

Taibbi *et al.* konnten bei einer Studie mit $n = 27$ Milzhämangiomen in nur $n = 5$ Fällen (18,5%) ein Flusssignal in der Farbdopplersonographie ableiten, bei $n = 22$ (81,5%) war kein Flusssignal ableitbar. Man spricht deshalb beim Hämangiom auch von einem sogenannten „*silent tumor*“. Die Abwesenheit von Flusssignalen in der Farbduplexsonographie kann bei der Abgrenzung von Hämangiomen zu malignen Milzläsionen und zu benignen Hamartomen helfen [80, 36]. Im Unterschied zu echoreichen Hämangiomen der Leber findet sich bei echoreichen lienalen Hämangiomen

keine „paradoxe“ distale Schallverstärkung. Als „paradox“ wird die Schallverstärkung echoreicher Hämangiome der Leber deshalb bezeichnet, da man dorsal echoreicher (inhomogener) Areale aufgrund einer vermehrten Schallreflexion keine Schallverstärkung erwarten würde [10].

Die *dorsale Schallverstärkung* entsteht, wenn sich Schallwellen über eine längere Strecke durch homogenes Gewebe/Flüssigkeit ausbreiten und mangels Reflexion keiner Abschwächung unterliegen. Die im Vergleich zum umliegenden Gewebe geringere Schallreflexion führt zu einer höheren „Restschall“-Energie. Daher kommt es dorsal solcher reflexarmer Areale zu einer relativ gesehen echoreicheren Darstellung [46].

2.1.2.2.2 Uferzellangiome (Littoralzellangiome) sind gutartige Gefäßveränderungen der Uferzellen, welche in der roten Milzpulpa die Gefäße auskleiden. Diese Uferzellen können durch exogene Faktoren zur Phagozytose angeregt werden. In der Literatur findet man Berichte, die die Entstehung von Uferzellangiomen mit Infektionen und tumorösen Erkrankungen in Verbindung bringen [28, 36].

Erstbeschrieben wurde das Uferzellangiom 1991 von Falk *et al.*. In der sonographischen Untersuchung imponiert es als eine echoreiche Läsion. Es ist aufgrund seiner Echogenität daher sonographisch nicht von echoreichen Hämangiomen zu unterscheiden und kann nur histologisch davon abgegrenzt werden [28, 31].

2.1.2.2.3 Hamartome wurden im Jahr 1861 durch Rokitansky [69] das erste Mal beschrieben. Diese Läsionen werden auch als Splenome oder als noduläre Hyperplasien bezeichnet [1]. In Autopsiestudien werden Hamartome in 0,024 % und 0,13 % der Fälle gefunden [54]. Die meisten Hamartome werden als Inzidentalome entdeckt. Hamartome bestehen aus normalem Milzgewebe in unphysiologischer Zusammensetzung. Die meisten Hamartome, die in der Literatur beschrieben werden, liegen solitär vor, sind klar abgrenzbar und haben eine noduläre Form [1]. Zwei unterschiedliche histologische Typen sind beschrieben: eine lymphoide Form, die von der weißen Milzpulpa ausgeht, und eine häufigere hämatogene Form, ausgehend von der roten Milzpulpa [36].

Im klassischen B-Bild erscheinen Hamartome typischerweise glatt konturiert mit einer meist homogenen Echotextur. Sie sind aufgrund ihrer Echogenität meist nur schwach gegenüber dem umliegenden Milzgewebe kontrastiert. Die meisten Hamartome erscheinen hyperechogen zum umliegenden Milzgewebe. Hamartome können sowohl zystische Anteile als auch Verkalkungen enthalten [1, 36, 82].

Sonographisch können Hamartome, Uferzellangiome und Hämangiome als benigne vaskuläre Milztumoren vom Hämangiom/Hamartom Typ zusammengefasst werden. Deren Differenzierung ist meist nur histologisch möglich [76].

Hamartome können in der farbkodierten Duplexsonographie (FKDS) sowohl einen verstärkten Blutfluss zeigen, als auch seltener als sogenannter „*silent tumor*“ ohne Flusssignal imponieren. Ein verstärktes Flusssignal in der FKDS kann bei der Differenzierung zu Hämangiomen hilfreich sein. Hamartome besitzen keine echte Kapsel und verdrängen durch ihr Wachstum das umliegende Milzgewebe, ohne dabei invasiv einzuwachsen [36, 1, 82, 76].

2.1.2.2.4 Weitere gutartige Milzveränderungen Differentialdiagnostisch kommen für fokale Milzveränderungen des Weiteren Milzzysten, Abszesse der Milz, traumatische Milzverletzungen, Milzinfarkte und Verkalkungen des Milzparenchyms in Betracht [36].

2.1.3 Der "weiße" Milzherd

Die sonographische Einteilung lienaler Läsionen erfolgt analog zu Leberherden nach ihrer Anzahl, Größe, Form, Echogenität und Echotextur. Dennhardt *et al.* differenzierten in einer retrospektiven Studie über echoreiche Läsionen der Milz ($n = 137$) fünf verschiedene sonomorphologische Echomuster [25]:

1. Klasse I: rund, echoreich
2. Klasse II: rund, echoreich mit Halo und/oder zentraler Liquifizierung
3. Klasse III: rund, vorwiegend echoreich mit echoarmen Anteilen
4. Klasse IV: echoreich, keilförmig oder unregelmäßig
5. Klasse V: Verkalkungen oder Lufteinschlüsse

Die größten differentialdiagnostischen Schwierigkeiten lienaler Herdbildungen bereiten die echoreichen Läsionen. Echoreiche Milzläsionen werden aufgrund der vermeintlich häufigsten Differentialdiagnose oft den Hämangiomen zugeordnet [25].

Echoreiche Milzherde im Studienkollektiv von Dennhardt *et al.* waren zu 62 % benigne. Maligne Milzläsionen wurden in diesem Studienkollektiv nur bei Patienten mit vorbekannter maligner Grunderkrankung gefunden. Die Studie postuliert, dass eine sichere Dignitätsbeurteilung echoreicher Milzläsionen nicht allein aufgrund sonomorphologischer Merkmale möglich ist [25].

In einer multizentrischen Fragenbogenumfrage fanden Börner *et al.* des weiteren bei $n = 92$ von 121 372 Ultraschalluntersuchungen einen echoreichen Milzherd. Dies entspricht einer Prävalenz von 0,076 %. Bei $n = 57$ Patienten (62 %) konnte eine nosologische Zuordnung der Läsion getroffen werden, bei den verbleibenden $n = 32$ Patienten (38 %) war keine eindeutige Diagnosestellung möglich. Von den $n = 57$ zuordenbaren Milzherden wurden $n = 8$ (14 %) als maligne und $n = 49$ (86 %) als

wahrscheinlich benigne eingestuft [10].

2.2 Technische Grundlagen des medizinischen Ultraschalls

Als Ultraschall werden Schallwellen mit Frequenzen ab 16 kHz bezeichnet. Diese hohen Frequenzen sind vom menschlichen Gehör nicht mehr wahrnehmbar. Von 16 Hz bis etwa 16 kHz ist der hörbare Schall „Hörschall“ und bei den Frequenzen kleiner 16 Hz der Infraschall anzusiedeln (siehe Abb. 3, S. 10). Der Frequenzbereich für medizinisch-diagnostische Anwendungen liegt im Bereich von etwa 1 MHz bis über 30 MHz [23, Kapitel 1]. Schallwellen sind Longitudinalwellen, die im Gewe-



Abbildung 3: Darstellung des Frequenzbereichs des medizinisch genutzten Ultraschalls im Vergleich zu denen vom menschlichen Gehör wahrnehmbaren Schallwellen. Die Grafik wurde nach [23, Kapitel 1] entworfen. (Hz = Hertz; kHz = KiloHertz; MHz = Megahertz; "Hörschall"- vom menschlichen Gehör wahrnehmbare Schallwellen)

be zu Druckänderungen führen. Je nach Dichte des geschallten Gewebes werden diese Druckwellen mit unterschiedlicher Geschwindigkeit fortgeleitet. Grenzen nun zwei Gewebearten mit unterschiedlicher Schallleitungsgeschwindigkeit aneinander, so kommt es zur Reflektion der Schallwellen. Je größer dabei der Unterschied in den Schallleitungsgeschwindigkeiten ist, desto höher ist der Anteil der reflektierten Schallwellen. Die zurückgesendeten Schallwellen können mit den in den Ultraschallköpfen verbauten piezoelektrischen Kristallen detektiert werden. Je nach Laufzeit der gesendeten und wieder reflektierten Schallwellen kann die Laufstrecke des Schalls bei bekannter Schallleitungsgeschwindigkeit bestimmt werden und dann, je nach Intensität und Anzahl der reflektierten Schallwellen, im B-Bild (B steht für *brightness*) in unterschiedlichen Grauwerten dargestellt werden [64],[48, Kapitel 1].

Die axiale Auflösung von Ultraschallsonden hängt von der verwendeten Sendefrequenz ab. Um eine Struktur getrennt darstellen zu können, muss die darzustellende Struktur größer als die Wellenlänge der Sendefrequenz bei der durchschnittlichen Schallleitungsgeschwindigkeit von etwa 1500 m/s im Weichteilgewebe sein. Die Dämpfung der Ultraschallwellen im Gewebe ist abhängig von der ausgesendeten Frequenz: hohe Frequenzen werden stärker gedämpft als tiefe Frequenzen. Bei der im diagnostischen Bereich verwendeten Schallenergie ist eine Eindringtiefe von etwa 200 Wellenlängen möglich [64],[48, Kapitel 1].

2.3 Kontrastmittelunterstützte Sonographie

2.3.1 Einführung

Die kontrastmittelunterstützte Sonographie (KUS) stellt heutzutage eine wesentliche Alternative zu anderen bildgebenden Verfahren wie CT und MRT dar, nicht zuletzt, weil es sich dabei um ein sehr patientenfreundliches, leicht verfügbares und kostengünstiges Verfahren handelt [30, Kapitel 2]. Nur eine ständige Weiterentwicklung gewährleistet, dass auch in Zukunft die Sonographie den hohen Ansprüchen an eine moderne bildgebende Diagnostik gerecht werden kann [30, Kapitel 2].

2.3.2 Entwicklung der Ultraschallkontrastmittel

Ultraschallkontrastmittel bestehen aus mikroskopisch kleinen ($1-10\ \mu$) mit Gas gefüllten Mikrobläschen. Die erste Generation dieser Kontrastmittel war noch mit einfacher „Raumluft“ gefüllt. Dies führte aufgrund der guten Löslichkeit von Luft in Blut zu einer schnellen Diffusion der intravesikalen Luft ins Blut und damit zu einer nur kurzzeitigen Kontrastierung des Gefäßsystems. Bei den Kontrastmitteln der zweiten Generation werden deshalb Gase wie Schwefelhexafluorid oder Perfluorkarbone eingesetzt. Diese Gase sind inert, nicht toxisch und nur sehr schwer in Blut löslich. Die Ausscheidung dieser schwer wasserlöslichen Gase erfolgt deshalb ausschließlich über die Lunge und nicht über die Niere. Nach etwa 20 - 30 Sekunden werden diese Gase in den Lungenalveolen an den Blut-Gas-Grenzflächen über die Atemluft ausgeschieden. Zusätzlich besitzen Kontrastmittel der zweiten Generation, wie zum Beispiel das in dieser Studie eingesetzte Kontrastmittel SonoVue® (Bracco, Mailand, Italien), eine flexible Hüllmembran, welche zusätzlich die Stabilität der Kontrastmittelbläschen erhöht [59, 40, 73], [30, Kapitel 2].

2.3.3 Grundlagen der Kontrastmittelsonographie

Die aus Phospholipiden bestehende Außenmembran der Mikrobläschen bildet eine Grenzfläche zwischen dem im Inneren der Bläschen vorhandenen Gas und dem Blut auf der Außenseite. An dieser Membran werden die Schallwellen aufgrund des sehr hohen Impedanzsprunges zwischen Luft und Wasser fast vollständig reflektiert (lineare Antwort). Innerhalb der Gefäße führt das zu einer Schallverstärkung von ungefähr 20 bis 30 dB (Faktor 1000) im Vergleich zur umgebenden Flüssigkeit [24]. Wenn sich die ausgesendete Frequenz des Schallkopfes im Bereich der Resonanzfrequenz der Kontrastmittelbläschen befindet, werden diese in Schwingungen versetzt. Dabei entsteht eine neue Schallwelle mit harmonischen Anteilen (Oberschwingungen

- nicht linearer Anteil). Dieses durch die Resonanzfrequenz entstehende Signal ist spezifisch für das Kontrastmittel [40, 41].

Die Art der entstehenden Signale hängt dabei direkt von der Intensität (Amplitude) des eingesetzten Ultraschallsignals und dem Durchmesser der Bläschen ab. Die Intensität wird bei den meisten Ultraschallgeräten als Mechanischer Index (MI) auf dem Bildschirm dargestellt und ist so durch den Untersucher kontrollierbar. Bei niedriger Sendeleistung ist der harmonische Anteil aufgrund der geringen Schwingung der Bläschen vernachlässigbar und es finden sich hauptsächlich reflektierte (lineare) Signalanteile. Wird der MI und damit die Sendeleistung erhöht, geraten die Bläschen stärker in Schwingung und das charakteristische Resonanzsignal entsteht. Bei noch weiterer Erhöhung der Sendeleistung werden die Mikrobläschen zerstört und es entsteht kurzzeitig ein stark nicht-lineares Schallsignal. Dieses Untergangssignal wird auch als „stimulierte akustische Emission“ (SAE) bezeichnet [40, 24, 3].

Nach der Zerstörung verschwindet das Kontrastsignal. Aus diesem Grund wird bei modernen Kontrastmittelprogrammen mit einer möglichst geringen Sendeleistung gearbeitet, dem „*low-MI-Verfahren*“. Kontrastmittelbläschen mit einer elastischen Membran (Phospholipid-Monolayer) werden schon bei einer schwachen Schallamplitude in Schwingung versetzt und sind daher für die Kontrastmittelsonographie mit niedrigem MI bestens geeignet [40].

2.3.4 Kontrastspezifische Darstellungsverfahren

Durch die vom Schallkopf ausgesandten Ultraschallwellen werden sowohl die Mikrobläschen des Ultraschallkontrastmittels als auch das umliegende Gewebe in Schwingung versetzt. Um nun selektiv die Signale darzustellen, die durch die Schwingungen der Mikrobläschen entstanden sind, wird eine spezielle kontrastspezifische Software auf dem Ultraschallgerät benötigt [40, 24, 50].

Hierbei kommen zwei verschiedene Verfahren zum Einsatz: Das ältere der beiden Verfahren beruht auf einer reinen Frequenzfilterung der zur Schallsonde zurück gestreuten Signale. Hierbei werden die linearen von den nicht-linearen Anteilen abgetrennt („*harmonic imaging*“). Der große Nachteil dieses Verfahrens ist jedoch die erhebliche Reduktion der Signalintensität, da nur das Frequenzspektrum, bestehend aus den nicht-linearen Signalanteilen, für die Bilddarstellung verwendet werden kann. Um eine Überlappung dieser Frequenzspektren zu verhindern, ist man bei diesem Verfahren zusätzlich auf schmalbandige Schallsonden mit einer relativ schlechten Ortsauflösung angewiesen. Neuere Verfahren beruhen auf der Phaseninversionstechnik, teilweise kombiniert mit einer Amplitudenmodifikation [13, 45], [30, Kapitel 2].

Bei dem *CCI* (CadenceTM Coherent Contrast Imaging) Verfahren handelt es sich um eine reine Phaseninversionstechnik. Durch zwei Sendeimpulse gleicher Ausprägung aber unterschiedlicher Phase (180° invertiert), die am gleichen Ort gesendet und wieder empfangen werden, können nach Addition aufgrund der Phaseninversion die vom Gewebe stammenden linearen Anteile herausgerechnet werden. Für die Bilddarstellung werden dann nur die nicht-linearen, harmonischen Anteile der Kontrastmittelbläschen verwendet. Durch die Notwendigkeit von jeweils 2 Sendeimpulsen am selben Ort wird die Bildrate bei diesem Verfahren halbiert. Zusätzlich besteht das Problem, dass nicht nur die Signale der Kontrastmittelbläschen, sondern auch die vom Gewebe erzeugten Signale harmonische Signalanteile aufweisen. Um eine noch selektivere Darstellung zu ermöglichen, war deshalb die Entwicklung noch präziserer Verfahren erforderlich [45].

Das aktuelle Verfahren *CPS* (CadenceTM Contrast Pulse Sequencing) arbeitet zusätzlich zur Phaseninversion mit einer Modifikation der Amplitude des Sendeimpulses. Man spricht hierbei von Rekuperationsverfahren. Mit diesem Verfahren kann der Gewebeanteil weitestgehend unterdrückt werden und es gelingt daher eine sehr selektive Darstellung des Kontrastmittelanteils. Das CPS-Verfahren basiert auf der Grundlage, dass die Mikrobläschen auf Druckunterschiede nicht-linear reagieren [45]. Durch diese modernen Verfahren gelingt es, unter geeigneten Bedingungen sogar einzelne Mikrobläschen zu detektieren. Diese enorme Sensitivität der kontrastmittelunterstützten Sonographie erlaubt es, kleinste Blutvolumina hoch präzise darzustellen [40].

2.3.5 Die neuen Leitlinien

Die ersten Leitlinien der Europäischen Ultraschallgesellschaft (*European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology (EFSUMB)*) für die Verwendung von Ultraschallkontrastmitteln wurden im Jahre 2004 veröffentlicht [2].

Der Schwerpunkt lag zunächst auf der Anwendung in der Leber. In darauffolgenden Jahren wurden immer weitere Anwendungsgebiete erschlossen und im Jahre 2008 ein Update [19] zur Verwendung von Kontrastmitteln auch außerhalb der Leber veröffentlicht. Im Jahre 2012 wurde ein weiteres Update der Leitlinie zur Verwendung von Kontrastmitteln außerhalb der Leber [66] und im Jahre 2013 die aktuellen Guidelines für die Anwendung in der Leber veröffentlicht [20].

Die Leitlinien behandeln grundlegende Empfehlungen zur Verwendung von Ultraschallkontrastmitteln, viele der Anwendungsgebiete liegen jedoch außerhalb der Zulassung und werden deshalb oft im *off-label* Bereich durchgeführt. Die in Europa am Markt befindlichen Ultraschallkontrastmittel sind fast ausschließlich für den Einsatz

am Herzen zugelassen. Für das Ultraschallkontrastmittel SonoVue® sind auch für die Leber, Lunge und die Gefäße Zulassungen vorhanden. Die *off-Label* Anwendung außerhalb der Leber erschwert das Verfassen von Leitlinien für die Verwendung von Ultraschallkontrastmitteln außerhalb der Leber [66].

Die aktuellen Leitlinien der EFSUMB empfehlen den Einsatz von KUS in der Milz zur Charakterisierung von inhomogenem Milzgewebe und auffälligen Milzherden im konventionellen Ultraschallbild mit dem Evidenzgrad B, 1b. Die Bestätigung der B-Bild-Diagnose einer Milzinfarzierung und die Beschreibung von akzessorischem Milzgewebe sowie Splenosen durch KUS werden mit dem Evidenzgrad B, 2b angegeben. Zusätzlich wird die kontrastmittelunterstützte Sonographie zur Detektion von malignen Läsionen bei Patienten mit einer onkologischen Erkrankung empfohlen, wenn die CT- und/oder MRT-Untersuchung kontraindiziert oder ergebnislos sind. Ergänzend zu den genannten Indikationen wird die Verwendung von KUS bei kompliziert aufgebauten Zysten, Milzabszessen und in der Notfallsonographie zum Ausschluss einer Milzverletzung durch die Leitlinien beschrieben [66].

2.3.6 Kontrastmittelverhalten der Milz

Sowohl in der Leber, als auch in der Milz wird eine Akkumulation der Mikrobläschen beobachtet. Die Kontrastmittelbläschen lassen sich in der Milz bis zu 2 Stunden nachweisen. Der genaue Mechanismus dieser leber- und milzspezifischen sogenannten „Spätphase“ ist bisher unbekannt. Ein Erklärungsansatz bezieht sich auf das retikuloendotheliale System (RES) der Leber und Milz mit seiner hohen Dichte an phagozytierenden Zellen. Es wird angenommen, dass diese phagozytoseaktiven Zellen die Mikrobläschen in sich aufnehmen und dadurch zu einer längerandauernden Kontrastierung führen als im Gefäßsystem. Ein zweites Erklärungsmodell beruht auf der Annahme, dass es durch den extrem langsamen Fluss oder durch Endotheladhärenzen in den Leber- und Milzsinusoiden zu einer vermehrten Ansammlung (*Pooling*) der Kontrastmittelbläschen kommt [29, 9].

Lim *et al.* konnten dies in einer Studie mit 20 gesunden Studienteilnehmern nachweisen. Die Studie zeigt, dass das Kontrastmittel SonoVue® (Bracco, Mailand, Italien) in der Milz zu einer länger anhaltenden Kontrastierung führt, als das von den Blutgefäßen bekannt ist. Wie von den Autoren erhofft, könnte dieses charakteristische Kontrastmittelverhalten der Milz bei der Abgrenzung und Einstufung von fokalen Milzherden helfen [56].

Ultraschallkontrastmittel gelten als sogenannte „*Blood-Pool-Kontrastmittel*“. Dieser Begriff bezeichnet Kontrastmittel, die nicht in das Extrazellulärgewebe übertreten, sondern sich ausschließlich im Blutgefäßsystem ausbreiten können. Bei CT- und

MRT- Kontrastmitteln wird im Gegensatz dazu eine relativ schnelle Aufnahme ins Extrazellulärgewebe beobachtet [68, 47, 43, Kapitel 14].

Wie Harvey *et al.* in einer bisher unveröffentlichten Studie an 10 gesunden Probanden herausfanden, kommt es in der Milz zunächst innerhalb der ersten 20 Sekunden zu einer fleckigen, inhomogenen Kontrastierung des Milzparenchyms, einer sogenannten „Tigerfellmilz“. Gefolgt wird diese Phase von einer homogenen Kontrastierung nach 50 s. Die Autoren postulieren, dass es deshalb sinnvoll sei, erst 60 Sekunden nach Bolusgabe des Kontrastmittels mit der Beurteilung von Milzherden zu beginnen [43]. Diese verzögerte Kontrastmittelaufnahme der Milz wurde schon 1987 von Groom auf die unterschiedlichen Flussgeschwindigkeiten innerhalb der roten Milzpulpa mit ihrem offenen und geschlossenen Gefäßsystem zurückgeführt [42].

2.3.7 Bedeutung der KUS in der Leber

Besonders die Darstellung fokaler Leberherde wurde durch Ultraschallkontrastmittel revolutioniert. In der Leber lassen sich drei verschiedene Phasen der Kontrastmittelaufnahme unterscheiden. Schon wenige Sekunden nach Injektion kommt es über den arteriellen Schenkel des Blutgefäßsystems zu einer Kontrastmittelanflutung in der Leber, der arteriellen Kontrastmittel(KM)-Phase. Nach Passage der arteriellen Gefäße des Magendarmtraktes kommt es zu einer zweiten, etwas verzögerten Kontrastmittelanflutung über die Vena Porta. An die portalvenöse Phase schließt sich dann die parenchymale Phase mit der Anreicherung von KM im Leberparenchym an. Diese charakteristische Gefäßversorgung der Leber mit einem arteriellen und einem portalvenösen Schenkel ist sehr hilfreich bei der Detektion von Leberrundherden, die ausschließlich über den arteriellen Schenkel versorgt werden. Hierdurch lässt sich bei Metastasen durch die hier oft fehlende portalvenöse Phase ein echoarmes Erscheinen im Vergleich zum umliegenden Leberparenchym feststellen. Verstärkt wird dieses Phänomen durch die fehlende Akkumulation von LevovistTM(SHU 508A, Schering AG, Berlin) und SonoVue[®] (Bracco, Mailand, Italien) in den Metastasen. Dadurch demaskieren sich Metastasen in der „Spätphase“ deutlich vom umgebenden, stärker kontrastierten Leberparenchym. Das Kontrastmittel wird im Vergleich zum physiologischen Leberparenchym schneller ausgeschwemmt. In der arteriellen Phase kann aufgrund der verstärkten Vaskularisation der Lebermetastasen oft ein „Aufleuchten“ beobachtet werden. Dadurch werden Leberherde wie Metastasen oder das hepatozelluläre Karzinom (HCC), die im B-Bild isoechogen erscheinen und sich deshalb im B-Bild nicht abgrenzen lassen, durch die vermehrte Aufnahme von Kontrastmittel im umliegenden, gesunden Leberparenchym demaskiert [24, 3, 4, 81].

Auch bei der Einstufung und Charakterisierung sonstiger Leberherde zeigt sich die

KUS im Vergleich zur nativen B-Bild Sonographie signifikant überlegen. Durch moderne „*low-MI-Verfahren*“ können die Leberherde kontinuierlich in allen 3 Phasen dargestellt und analysiert werden [12, 24].

2.3.8 Sicherheitsaspekte

Das Europäische Komitee für die Sicherheit von medizinischem Ultraschall (ECMUS) zeigte in mehreren Studien, dass keine klinisch relevante toxische oder embolische Gefahr von Ultraschallkontrastmitteln (UKM) ausgeht.

Wie jedoch Mornstein 1997 als Erster beschrieben hat, können UKM zu durch Schallwellen induzierten *Kavitationen* führen [70, 61]. Eine Kavitation entsteht bei Beschallung von mit Gas gefüllten Hohlräumen. Bei dem sogenannten Kollapstyp der Kavitation kommt es während der Unterdruckphase der Schallwelle zu einem Sog und die Flüssigkeit des Blutes wird von der Wand des Mikrobäschens weggezogen. Dabei entsteht ein freier Gasraum. In der Überdruckphase der Schallwelle kommt es nun zum Kollaps dieses freien Gasraumes was eine sehr starke Temperaturerhöhung zur Folge hat. Die Temperaturerhöhung entsteht durch das Freiwerden einer großen Energiemenge auf kleiner Fläche. Diese starke Temperaturerhöhungen können in biologischen Organismen freie Radikale und elektromagnetische Strahlung entstehen lassen. Diese Phänomene können zu einem Zelluntergang führen. Aufgrund der hohen Reaktivität von freien Radikalen bleiben diese in wässriger Umgebung allerdings nur wenige Millisekunden bestehen [70, 61], [30, Kapitel 2]. Die Stärke der auftretenden Kavitation und damit das Ausmaß der durch diese induzierten biologischen Effekte hängt stark vom verwendeten Schalldruck ab [70, 83]. Bei klinisch relevanten Schalldrücken mit einem Mechanischen Index (MI) von weniger als 1 treten Kavitationseffekte kaum auf. Dies hat unter anderem zur Einführung von Obergrenzen für die von Ultraschallgeräten abgegebenen Energie in Form von Schalldrücken geführt. Einer dieser Parameter stellt der Mechanische Index (MI) dar, welcher auf den meisten Ultraschallgeräten direkt auf dem Display angezeigt wird [74, 58].

Ein zweiter Effekt, der zum Zelluntergang durch Ultraschallwellen führen kann, wird als *Sonoporationseffekt* bezeichnet. Der Sonoporationseffekt, den Bao *et al.* an einer Studie mit kultivierten Hamsterzellen zeigten, führt dazu, dass Zellmembranen durch Ultraschallwellen kurzzeitig durchlässig für größere Moleküle werden können. Dieser Sonoporationseffekt kann auch schon bei klinisch relevanten Schalldrücken (0,6-1,6 MPa) zu kleinen Poren im Endothel führen. Nachweisbar war diese Porenentstehung schon ab einem Schalldruck von 0,1 MPa laut Bao *et al.* [6].

2.3.9 Ausblick in die Zukunft

In der klinischen Anwendung werden Ultraschallkontrastmittel (UKM) bisher nur zu diagnostischen Zwecken eingesetzt. Da sich die Kontrastmittelbläschen ausschließlich im Gefäßsystem ausbreiten können („*Blood-pool-Kontrastmittel*“), lässt sich mit ihrer Hilfe sehr präzise die Blutversorgung von Organen darstellen [40].

Wird die Phospholipidmembran eines Ultraschallkontrastmittelbläschens mit spezifischen Liganden besetzt, so können diese an molekulare Strukturen auf der Oberfläche von Endothelzellen andocken. Wenn man hierfür geeignete Liganden wählt, kann spezifisch über die Kontrastmittelkonzentration im Kapillarbett die Expression eines Zielmoleküls im Gewebe detektiert werden. So wird die Darstellung molekularer Strukturen durch Ultraschalluntersuchungen ermöglicht [51, 67, 71].

Das Verfahren kann bei bekanntem Expressionsmuster der Zielzellen zum Beispiel Herde mit erhöhten inflammatorischen Reaktionen, Gebiete mit verstärkter Thromboseneigung oder Zonen mit ischämischen Zellen durch Ultraschallkontrastmittel selektiv darstellen. Momentan laufen zahlreiche präklinischen Studien, um diese Erkenntnisse auch therapeutisch in Form gezielter Freisetzung von Medikamenten zu nutzen [52, 51], [30, Kapitel 2].

3 Ziele

Die sonographische Beurteilung der Milz gehört bei der abdominellen Ultraschalluntersuchung im klinischen Alltag zur diagnostischen Standarduntersuchung. Die Echotextur des Milzparenchyms spielt dabei meist eine untergeordnete Rolle und die sonographische Untersuchung der Milz wird überwiegend zur Größenbestimmung und Verlaufskontrolle bei Splenomegalie eingesetzt [30, Kapitel 1.1]. Im Vergleich zur Leber und anderen Organen werden in der Milz fokale Veränderungen nur selten diagnostiziert. Milztumore werden bei der sonographischen Routineuntersuchung nur bei 0,2 - 0,6 % der Untersuchungen gefunden [63, 34, 37]. Sie werden im klinischen Alltag entweder als Zufallsbefunde (Inzidentalome) oder im Rahmen von Nachsorgeuntersuchungen bei bekannter maligner Grunderkrankung entdeckt [30, Kapitel 1.1], [8].

Wie Leberherde werden auch Milzläsionen sonographisch unter anderem nach ihrer Echogenität eingeteilt. Echoreiche Milzherde werden im Gegensatz zu echoarmen Milzherden oft als benigne angesehen [10, 25, 8]. Es wird gewöhnlich keine Gewebeprobe zur histologischen Befundung entnommen und die Läsion meist sonographisch nachbeobachtet [34]. Als Ergänzung zur B-Bild- und Farbdopplersonographie wird ab dem Jahr 2004 routinemäßig die kontrastmittelunterstützte Sonographie (KUS) eingesetzt. Die KUS ist mittlerweile bei vielen klinischen Fragestellungen zu einem Standardverfahren geworden. Insbesondere bei der Dignitätseinschätzung von Leberherden hat die kontrastmittelunterstützte Sonographie eine erhöhte diagnostische Treffsicherheit [32].

Im Gegensatz zur Leber gibt es bei der Milz bisher nur wenige Studien zur Dignitätseinschätzung von fokalen Veränderungen, da in der Regel aufgrund der Annahme einer benignen Läsion und der möglichen Komplikationen der Punktion besonders bei echoreichen Herdbildungen meist keine histologische Abklärung erfolgt. Es fehlen Studien an größeren Patientenzahlen [36, 8, 34].

Ziel der Studie war es daher:

1. Den Stellenwert der kontrastmittelunterstützten Sonographie zur Dignitätseinschätzung von echoreichen Milzherden zu untersuchen
2. Weitere sonographische Kriterien sowie anamnestiche und klinische Daten zur Dignitätseinschätzung der echoreichen Läsionen zu erheben
3. Die Dignität von echoreichen Milzherden im Allgemeinen zu evaluieren und die bisher spärliche Studienlage bei echoreichen Milzherden zu ergänzen

4 Material und Methoden

4.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden klinisch sonographischen Studie handelt es sich um eine retrospektive Auswertung pro- und retrospektiv gesammelter Patienten- und Ultraschall-daten des Universitätsklinikums Gießen und Marburg, am Standort Marburg.

4.2 Patientenauswahl

Die Rekrutierung der Studienpatienten erfolgte über einen Zeitraum von 8 Jahren (Februar 2004 bis April 2012). Die gesamte Studiendauer einschließlich bildgebender Verlaufskontrollen (*Follow-up*) betrug 12 Jahre (April 2001 bis Mai 2013). Es wurden alle Patienten in die Studie aufgenommen, bei denen im Studienzeitraum im interdisziplinären Ultraschallzentrum des Universitätsklinikums Marburg eine Ultraschalluntersuchung des Abdomens mit Darstellung der Milz erfolgte und bei denen die folgenden Einschlusskriterien zutrafen.

Definition der Einschlusskriterien:

1. Abdominelle Ultraschalluntersuchung im Zeitraum von Februar 2004 bis April 2012 im Interdisziplinären Ultraschallzentrum des Universitätsklinikums Gießen und Marburg, am Standort Marburg
2. Diagnose mindestens einer im B-Bild als echoreich im Vergleich zum umliegenden Milzgewebe erscheinenden Läsion
3. Durchmesser der echoreichen Läsion ≥ 5 mm
4. Einverständniserklärung zur Durchführung einer kontrastmittelunterstützten Sonographie
5. Abwesenheit einer Kontraindikation zur Durchführung einer kontrastmittelunterstützten Sonographie (wie Schwangerschaft, schwere Herzinsuffizienz und schwere respiratorische Insuffizienz)
6. Durchführung sowohl einer B-Bild als auch einer kontrastmittelunterstützten Sonographie bei Studieneintritt

Alle in die Studie aufgenommenen Patienten (Gesamtkollektiv) erhielten ergänzend zur B-Bild Sonographie eine kontrastmittelunterstützte Sonographie der Milz.

Zur Charakterisierung echoreicher Milzläsionen bezüglich ihrer Dignität mussten diejenigen Patienten aus der Studie wieder ausgeschlossen werden, bei denen die folgenden Ausschlusskriterien zutrafen und damit keine eindeutige Dignitätszuordnung möglich war (*Drop-outs*).

Definition der Ausschlusskriterien:

1. Beobachtungszeitraum der echoreichen Läsion < 3 Monate und fehlende histopathologische Sicherung der Läsion
2. keine eindeutige Aussage über die Dignität möglich
3. unzureichende Befunddokumentation

Das Gesamtkollektiv abzüglich der Studienabbrecher (*Drop-outs*) wird als Studienkollektiv bezeichnet und für die weitere Auswertung herangezogen. Aufgrund der geringen Inzidenz echoreicher Milzherde erfolgte auch eine deskriptive Beschreibung des Gesamtkollektivs. Die Inzidenzangaben echoreicher Milzläsionen beziehen sich auf das Gesamtkollektiv.

Die Abbildung 4 auf Seite 20 zeigt diesen Studienaufbau.

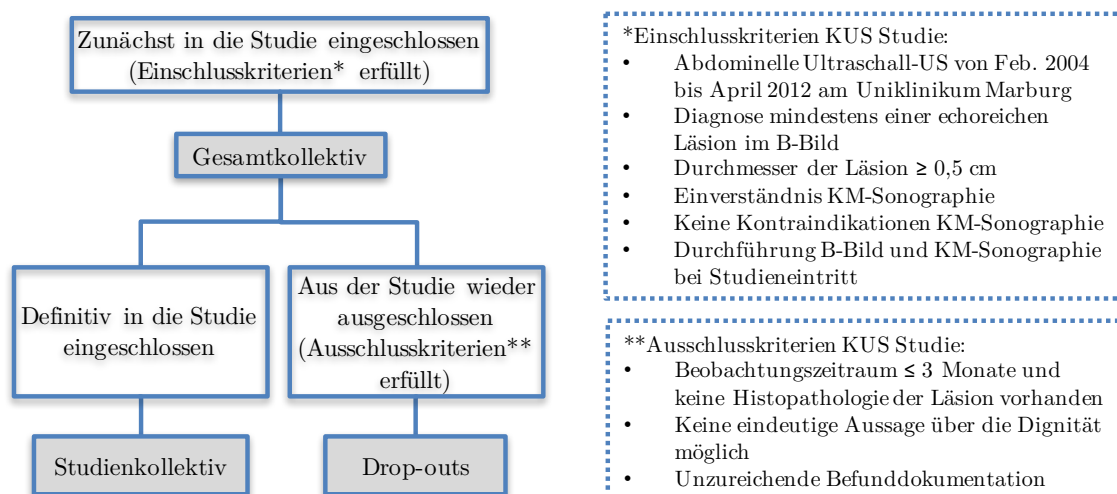


Abbildung 4: Definition der Studiengruppen mit Angabe der Ein- und Ausschlusskriterien. Epidemiologische Angaben (Inzidenz, Geschlechterverteilung) basieren auf dem Gesamtkollektiv ($n = 66$). Die statistische Auswertung erfolgte mit den Patienten des definitiven Studienkollektivs ($n = 51$). (KUS = Kontrastmittelstudie; Grundgesamtheit = alle Patienten mit einer Ultraschalluntersuchung des Abdomens im Studienzeitraum; Gesamtkollektiv = alle Patienten mit einer echoreichen Milzläsion; *Drop-outs* = aus dem Gesamtkollektiv ausgeschlossene Patienten; Studienkollektiv = Patienten mit eindeutiger Dignitätszuordnung der Milzläsion; US = Untersuchung; KM = Kontrastmittel; Feb. = Februar; B-Bild = "Brightness"-Bild; cm = Centimeter)

4.3 Ultraschallgeräte und Ultraschallkontrastmittel

4.3.1 Ultraschallgeräte

Bei allen Untersuchungen wurde zur Befunderhebung dasselbe Ultraschallgerät (*Acuson SequoiaTM 512 GI, Siemens Medical Solutions USA, Inc. Ultrasound Division, Mountainview, USA*) verwendet.

4.3.2 Schallsonden

Um eine bestmögliche Darstellung der Milzläsionen im *B-Bild* zu erreichen, wurden drei verschiedene Konvexschallköpfe eingesetzt (4C1/4C1-S mit 1-4 MHz, 6C2/6C2-S mit 2-6 MHz und 4V2/4V2-S mit 1-4 MHz). Alle Schallsonden stammen von der Firma *Siemens Medical Solutions, Inc. Ultrasound Division, Mountainview, USA* und sind speziell für das Ultraschallgerät *Acuson SequoiaTM 512 GI* konzipiert. Als *Preset* (Voreinstellung) wurde bei allen Untersuchungen im B-Bild das Abdomenprogramm gewählt.

Für die *kontrastmittelunterstützte Sonographie* wurden je nach verwendeter kontrastspezifischer Software zwei unterschiedliche Schallsonden verwendet. Bei der **CCI-Software** (*CadenceTM Coherent Contrast Imaging*) wurde die Schallsonde Acuson 4C1 (3 MHz Sendefrequenz) verwendet und beim Einsatz der **CPS-Software** (*CadenceTM Contrast Pulse Sequencing*) der Schallkopf 4C1-S mit der Sendefrequenz von 1,5 MHz gewählt. Der mechanische Index (MI) lag bei allen Untersuchungen zwischen 0,2 und 0,3. Man spricht hierbei vom „*low-MI*“ Verfahren.

4.3.3 Kontrastspezifische Darstellungsverfahren

Im Zeitraum von Oktober 2003 bis November 2005 wurde mit dem Kontrastmittelprogramm (Kontrastspezifisches Darstellungsverfahren) (*CadenceTM Coherent Contrast Imaging*) gearbeitet. Im November 2005 erfolgte die Umstellung auf das neuere Verfahren (*CadenceTM Contrast Pulse Sequencing*).

4.3.4 Ultraschallkontrastmittel

Als Ultraschallkontrastmittel kam durchweg das Kontrastmittel SonoVue® (Bracco, Mailand, Italien) zum Einsatz. Das Kontrastmittel wurde als Bolusinjektion gegeben. Es wurde entweder über eine bereits liegende periphere Venenverweilkanüle am Unterarm (20 Gauge) oder über eine Flügelkanüle (*Butterfly*-Kanüle) zügig in eine großlumige Armvene appliziert und mit 5ml physiologischer Kochsalzlösung (0,9 % NaCl-Lösung) nachgespült. Durch diese Vorgehensweise konnte eine möglichst vollständige und schnelle Anflutung der Kontrastmittellösung gewährleistet werden. Bei Einsatz der älteren Kontrastsoftware CCI wurden 4,8 ml des Kontrastmittels SonoVue appliziert, bei Verwendung der Nachfolgesoftware waren nur noch 2,4 ml notwendig.

4.4 Untersuchungsablauf im B-Bild und in der KUS

Sowohl die B-Bild Sonographie, als auch die kontrastmittelunterstützte Sonographie (KUS) wurde von einem hoch erfahrenen Untersucher (C.G. mit über 30-jähriger Ultraschallerfahrung im B-Bild und mehr als 15-jähriger Erfahrung in der kontrastmittelunterstützten Sonographie) durchgeführt. Bei allen Patienten wurde die Milz zunächst in der konventionellen B-Bild-Sonographie dargestellt. Zu den verwendeten Geräten und Sonden siehe Seite 20. Der Patient lag während der Untersuchung in Rücken- oder rechter Halbseitenlage. Aufgrund der retrokostalen Lage der Milz wurde der linke Arm des Patienten über den Kopf gelagert. Durch diese Lagerung konnte eine Spreizung der Interkostalräume erreicht werden, was zu einer Vergrößerung des Schallfensters führte. Um Darmluftüberlagerung von ventral zu vermeiden, wurde die Milz meist von lateral oder von dorsolateral geschallt.

Die kontrastunterstützte Sonographie wurde direkt im Anschluss an die Untersuchung im B-Bild durchgeführt. Hierzu lag eine Einverständiserklärung des Patienten vor. Es wurde bei der KUS ein niedriger mechanischer Index (MI) gewählt, um möglichst wenige Kontrastmittelbläschen zu zerstören. Sofort nach Applikation des Kontrastmittels als Bolusinjektion wurden die Milzläsionen über einen 5-minütigen Zeitraum beobachtet. Während der Untersuchung wurden Bildmaterialien und kürzere Videoabschnitte digital auf dem Ultraschallgerät gespeichert. Die kontrastmittelunterstützte Sonographie (KUS) erfolgte nach den Richtlinien der Europäischen Ultraschallgesellschaft (EFSUMB) [66].

4.5 Datenerhebung

Die Datenerhebung für die Studie erfolgte zum großen Teil prospektiv während oder direkt im Anschluss an die Untersuchung und wurde durch eine retrospektive Datenerhebung ergänzt.

4.5.1 Prospektiv erhobene Daten

Die sonographischen Daten im *B-Bild* wurden während, oder direkt im Anschluss an die Untersuchung anhand digital gespeicherter Bilder und kurzer Videoabschnitte durch den Untersucher C.G. ausgewertet.

Folgende Parameter wurden hierbei prospektiv erfasst:

1. Milzgröße (kraniokaudaler und lateromedialer Durchmesser in cm)
2. Anzahl der vorhandenen Milzläsionen (1, 2, 3, 4, ≥ 5) (bei mehreren Läsionen wurde jeweils die größte Läsion ausgewertet)

3. Echogenität der Milzläsion im Vergleich zum umgebenden Milzgewebe als *in vivo* Referenz
4. Durchmesser der Milzläsion in cm
5. Echotextur der Milzläsion im B-Bild (homogen *versus* inhomogen)
6. Begrenzung des Milzherdes (glatt *versus* unscharf)
7. verwendeter Schallkopf

4.5.2 Retrospektiv erhobene Daten

Die Auswertung der kontrastmittelunterstützten Sonographie, die soziodemographischen Daten, die klinischen Parameter und die Befunde weiterführender Diagnostik wurden retrospektiv anhand der Patientenakten erhoben.

Soziodemographische und klinische Parameter

1. Alter bei Erstdiagnose der Milzläsion
2. Geschlecht
3. Vorliegen einer malignen Grunderkrankung
 - Inzidentalom
 - maligne solide Grunderkrankung
 - maligne hämatologische Grunderkrankung
4. bei histopathologischer Befundsicherung
 - Art der histologischen Befundsicherung
 - Splenektomie
 - Feinnadelbiopsie [Stanze]
 - Obduktion
 - Zytologie
5. bei nicht vorhandener histopathologischer Befundsicherung
 - Erfassung des sonographischen Beobachtungszeitraums
 - Größenprogredienz Ja/Nein
 - weitere bildgebende Diagnostik (PET-CT)

4.5.3 Wiedereinbestellung von Patienten

Um die Anzahl der Studienabbrecher so gering wie möglich zu halten, wurden die Studienteilnehmer mit einem zu kurzen Nachbeobachtungszeitraum (< 3 Monate)

und fehlender Histopathologie erneut zur sonographischen Größenbestimmung eingeladen. Die Kontaktaufnahme erfolgte über die Hausärzte mit der Bitte um Wiedervorstellung. Es wurden 27 Hausärzte angeschrieben, 7 Patienten konnten erfolgreich wieder einbestellt werden.

4.6 Datenauswertung

4.6.1 Auswertung der kontrastmittelunterstützten Sonographie

Das Bildmaterial der kontrastmittelunterstützten Sonographie wurde mit Hilfe einer speziellen Computersoftware quantitativ ausgewertet. Die Bilder wurden hierfür zunächst im *Digital Imaging and Communications in Medicine* (DICOM) Format verlustfrei auf dem Ultraschallgerät gespeichert und mittels eines Datenträgers auf einen Personal Computer überspielt. Die Bildanalyse erfolgte im *.jpeg*-Format.

4.6.2 Definition der verwendeten Zeitintervalle

Die im B-Bild echoreich erscheinenden Milzläsionen wurden in der kontrastmittelunterstützten Sonographie im Zeitfenster von 0 bis 300 Sekunden dargestellt und dokumentiert. Retrospektiv wurden 7 Zeitintervalle definiert und das Bildmaterial entsprechend zugeordnet. Aufgrund der retrospektiven Zuordnung und Definition der Intervalle lag nicht für alle Patienten zu jedem Zeitintervall geeignetes Bildmaterial vor.

1. 0 bis 15 Sekunden [1]
2. 16 bis 30 Sekunden [2]
3. 31 bis 60 Sekunden [3]
4. 61 bis 120 Sekunden [4]
5. 121 bis 180 Sekunden [5]
6. 181 bis 240 Sekunden [6]
7. 241 bis 300 Sekunden [7]

Für jeden Patienten wurde zur Bildanalyse eine Datei im photoshopeigenen Dateiformat *.psd* (Photoshop Document) angelegt. In dieser Datei wurde das Bildmaterial entsprechend der zugeordneten Zeitintervalle jeweils als eigene Bild-Ebene eingefügt und abgespeichert. Auf der Ebene 0 wurde das zugrundeliegende B-Bild gespeichert. Auf der Ebene 1 wurde das KUS-Bild aus Intervall 1 hinterlegt, auf der Ebene 2 das KUS-Bild des zweiten Intervalls. So wurde bis Ebene 7 mit dem KUS-Bild aus dem 7. Intervall verfahren.

4.6.3 Methodik zur quantitativen Analyse der Kontrastmittelintensität

Die Mikrobläschen der Ultraschallkontrastmittel führen aufgrund des hohen Schallleitungsunterschiedes (hoher Impedanzsprung) zwischen dem Blut und dem im Inneren der Bläschen befindlichen Gas zu einer fast vollständigen Reflexion der einfallenden Schallwellen. Dadurch kommt es zu einer deutlichen Zunahme der reflektierten und am Schallkopf wieder registrierten Schallwellen. Bereiche mit hohem Kontrastmittelaufkommen und somit starker Reflexion werden im Ultraschallgerät hell (*Hyperenhancement*) und Bereiche mit wenig Kontrastmittelbläschen und damit weniger Reflexionen dunkler (*Hypoenhancement*) dargestellt.

Ein im Rahmen der Promotion entwickeltes Verfahren der Bildanalyse dient nun dazu, diese Helligkeitswerte und somit die Intensität der Kontrastmittelverteilung quantitativ zu messen. Hierzu wurde die Software *Adobe Photoshop Version 13.0* auf einem *Apple MacBook Pro* verwendet.

Die Methodik basiert auf der Annahme, dass die Signalintensität in der Kontrastmittelsonographie proportional zur Anzahl der Kontrastmittelbläschen ist [26].

Die zu untersuchende Läsion wurde hierfür in Photoshop mit Hilfe des „Auswahlellipse-Werkzeuges“ in jeder Ebene markiert. Im Histogrammfenster wurde der Kanal „Luminanz“ ausgewählt und die angezeigten Werte (Mittelwert, Standardabweichung, Medianwert und Pixelanzahl) in eine Excel Tabelle übernommen. Da das Bildmaterial nicht im *.raw (raw image format)* Format kompressionsfrei vorlag und zusätzlich die Helligkeit der Bilder am Ultraschallgerät frei eingestellt werden kann, wurde darauf verzichtet, absolute Helligkeitswerte zu messen. Stattdessen wurde mit Hilfe eines Referenzbereiches ein Verhältnis aus zwei absoluten Helligkeitswerten bestimmt. Hierfür wurde für jede Ebene ein Referenzbereich im „normalen“ Milzgewebe definiert und ebenfalls mit dem „Auswahlellipse-Werkzeug“ markiert. Es wurde hierbei darauf geachtet, dass die Referenzläsion ungefähr in der selben Tiefe lag und die Anzahl der ausgewählten Pixel ähnlich waren. Auch die hierbei gemessenen Werte wurden in die Exceltabelle übernommen. Die beiden absoluten Helligkeitswerte wurden dann ins Verhältnis zueinander gesetzt (Mittelwert der Läsion / Mittelwert des Referenzbereichs = *Ratio*). Durch diese Vorgehensweise konnte der Fehler der untersucherabhängigen Bildeinstellung vermieden werden. Die genaue Vorgehensweise ist in den Abbildungen 5 (S. 26) und 6 (S. 27) nochmals dargestellt.

4.6.4 Methodik zur quantitativen Analyse der Kontrastmittelmorphologie

Die Software Photoshop zeigt im Histogrammfenster zusätzlich zu den Helligkeitswerten die Standardabweichung und den Medianwert der Helligkeitsverteilung an.

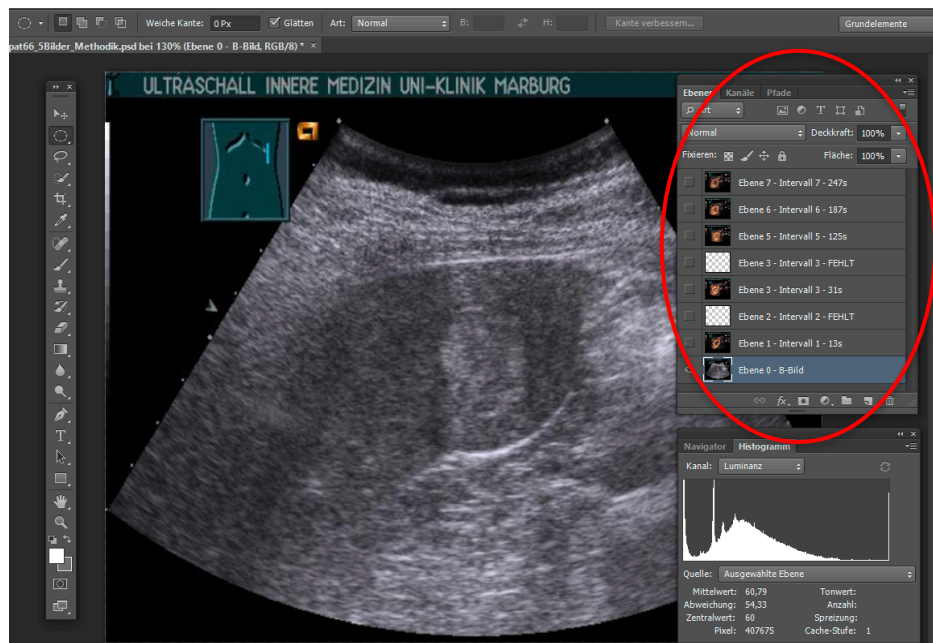


Bild 1: Adobe Photoshop Version 13. Programmfenster mit allen geöffneten Ebenen. Im Screenshot Darstellung der Ebene 0 (B-Bild Sonographie)

- (1) Erstellung einer Datei im .psd-Format (Photoshop) für jeden Studienteilnehmer.
- (2) Für alle 7 Zeitintervalle wird eine eigene Ebene definiert.
- (3) Die archivierten Bildbefunde der Patienten werden nun den 7 Zeitintervallen zugeordnet und jeweils auf der zugehörigen Ebene hinterlegt (Ebene 1 – Intervall 1).
- (4) Das zugrundeliegende B-Bild wird auf Ebene 0 gespeichert.

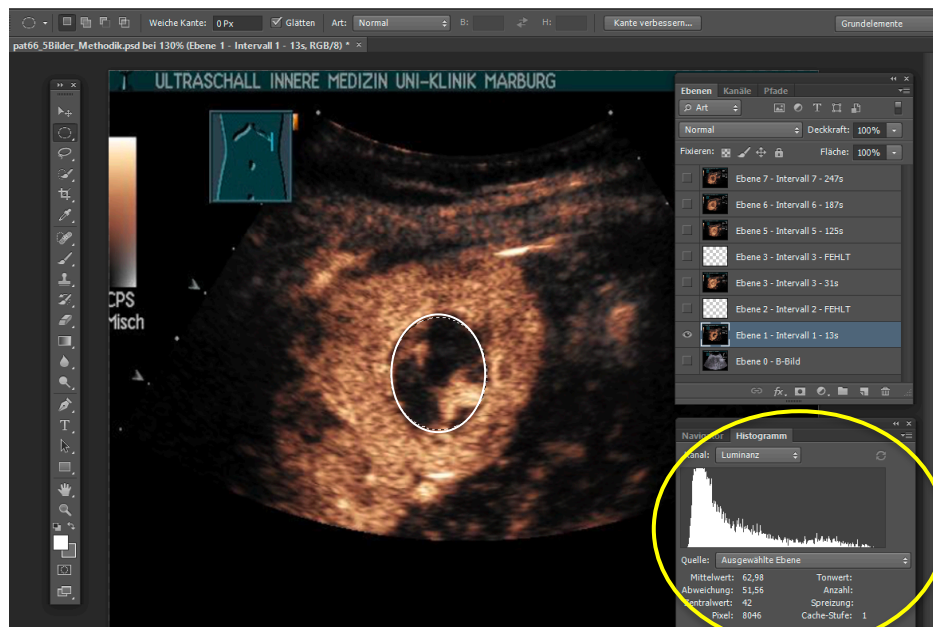


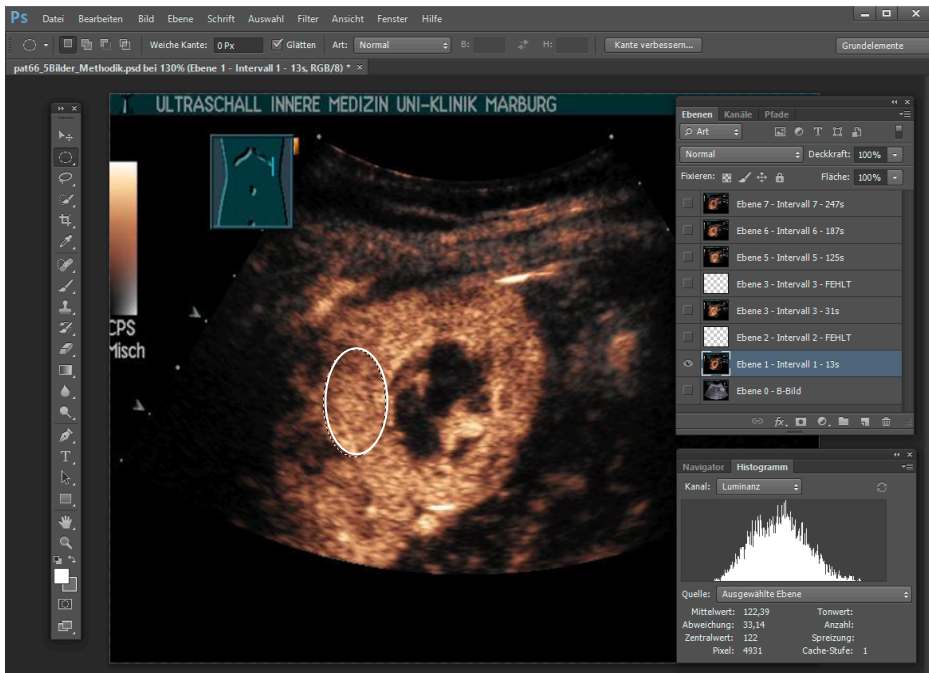
Bild 2: Adobe Photoshop Version 13: Darstellung der Ebene 2 mit dem Ultraschallbild der kontrastmittelunterstützten Sonographie im Intervall 2 zum Zeitpunkt von 112s

- (4) Auswahl der Ebene 1 und Markierung der Läsion (Auswahl-ellipsen-Werkzeug).
- (5) Im „Histogramm-Fenster“ wird der Kanal „Luminanz“ und als Quelle „ausgewählte“ Ebene eingestellt.

Abbildung 5: Methodik zur quantitativen Analyse des Kontrastmittelenhancements (Seite 1). Bild 1 zeigt die Ebenenauswahl in Photoshop. Jede Ebene (roter Kreis) entspricht hierbei einem Zeitintervall. Auf Ebene 0 wurde das zugrundeliegende B-Bild gespeichert. Bild 2 zeigt die Helligkeitsverteilung (Histogramm) der ausgewählten Läsion (gelber Kreis). (ID-GK = Identifikationsnummer-Grundkollektiv; .psd = (PhotoshopDocument); s = Sekunden; KUS = kontrastmittelunterstützte Sonographie, Screenshot = engl. für Bildschirmaufnahme)

Bild 3: Microsoft Excel für Mac Version 2011: Screenshot eines ausgewählten Bereichs der Datentabelle zur Übertragung der ermittelten Werte und Berechnung der Verhältnisse für die Auswertung (Helligkeitswerte mit Standardabweichung)

(6) Übertragung der Werte aus dem „Histogramm-Fenster“ in die Excel-Tabelle



- (7) Markierung eines Referenzbereiches (gleiche Eindringtiefe und Pixelanzahl) mithilfe des „Auswahl-ellipsen-Werkzeuges“
- (8) Übertragung der Werte in die Exceltabelle
- (9) Wiederholung von Schritt 4 bis Schritt 8 wird für jedes Zeitintervall

Abbildung 6: Methodik zur quantitativen Analyse des Kontrastmittelenhancements (Seite 2). Bild 3 zeigt die Datentabelle mit Berechnung der Helligkeitsratios (Läsion versus Referenzbereich). Bild 4 zeigt den hierbei ausgewählten Referenzbereich (weiße Kreis). (ID-GK = Identifikationsnummer-Gesamtkollektiv; s = Sekunden; KUS = kontrastmittelunterstützte Sonographie; Screenshot = engl. für Bildschirmaufnahme)

Die Standardabweichung der Helligkeitswerte im markierten Bereich veranschaulicht die Homogenität der Verteilung der Kontrastmittelbläschen in diesem Bereich. Die Standardabweichung wurde analog zu den Helligkeitswerten in jedem Zeitintervall erhoben. Da auch die Standardabweichung stark von den gewählten Einstellungen des Untersuchers abhängig ist, wurde ebenfalls das Verhältnis aus Standardabweichung der Läsion zu Standardabweichung des ausgewählten Referenzbereichs gebildet und für die Auswertung verwendet.

4.7 Referenzstandard

4.7.1 Bevorzugter Referenzstandard (histopathologische Befundung)

Der bevorzugte Referenzstandard für die Dignitätseinschätzung der echoreichen Milzläsionen war die histopathologische Befundsicherung. Die histologische Einstufung erfolgte dabei in *benigne Milzherde* wie Hämangiom, Hamartom/Splenom, einfacher Infarkt, Littoralzellangiom und Hämatopoeseherd sowie in *maligne Milzläsionen* wie primäre Milztumore, Milzmetastasen oder Leukämieinfiltrationen. Für die endgültige Auswertung wurde aufgrund der geringen Prävalenz von Milzläsionen und damit einhergehender kleiner Fallzahl aus Gründen der statistischen Signifikanz ausschließlich in *gutartige* und *bösartige* Läsionen unterschieden. Die histologischen Proben wurden entweder im Anschluss an die kontrastmittelunterstützte Sonographie mithilfe einer Feinnadelbiopsie durch den Untersucher C.G., durch eine im Verlauf durchgeführte Splenektomie oder im Rahmen einer Obduktion gewonnen.

4.7.2 Alternativer Referenzstandard (*Follow-up* mit Größenbestimmung)

Bei Vorliegen von klinischen oder patientenbezogenen Gründen gegen eine Gewebeentnahme wurde auf den alternativen Referenzstandard zurückgegriffen. Hierbei erfolgte die Dignitätszuordnung durch bildgebende Verlaufsuntersuchungen mit Größenbestimmung (*Follow-up*).

Die Läsion wurde als *benigne* eingestuft, wenn über mindestens 3 Monate keine signifikante Größenprogredienz feststellbar war.

Als *maligne* wurde die Läsion eingestuft, wenn innerhalb von 3 Monaten eine Größenprogredienz von mindestens 25 % beobachtet wurde und ein in einem anderen Organ histologisch gesicherter maligner Tumor oder ein malignes Lymphom vorlag. Ebenfalls als maligne beurteilt wurde die Milzläsion, wenn unter Chemotherapie bei vorhandenem malignen Prozess eine signifikante Größenabnahme zu verzeichnen war.

Bei zu kurzem klinischen Beobachtungszeitraum, keiner eindeutigen Größenzu- oder abnahme oder einer Größenprogredienz ohne maligne Erkrankung wurde der Milzherd als Läsion unklarer Dignität eingestuft und der Patient aus dem Studienkollektiv ausgeschlossen.

4.8 Statistische Verfahren

Die statistische Auswertung erfolgte mit der frei verfügbaren Statistiksoftware R in der Version 3.1.2. und dem Statistik- und Graphikprogramm Prism 6.0 von Graphpad. Bei quantitativen Daten wird der Median, die Standardabweichung, der Mittelwert und die *Range* angegeben. Die Regressionsanalyse zur Detektion prognostisch relevanter Parameter zur Dignitätseinschätzung echoreicher Milzläsionen wurde sowohl mit dem vollen logistischen Regressionsmodell als auch mit der stufenweise logistischen Regression durchgeführt. Der Test auf Unterschied bezüglich des Kontrastmittelenhancements (Helligkeit und Homogenität) erfolgte mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test. Der Verlauf über die Zeit wurde hierbei mithilfe des gemischten Modells berücksichtigt. Aufgrund der fehlenden Werte konnte hierbei nicht auf eine ANOVA-Analyse zurückgegriffen werden. Die Verteilung der soziodemographischen, B-Bild und KUS-Daten wurden auf signifikante Korrelation mit der Referenzdiagnose untersucht. Die kontinuierlichen Variablen Alter, Milzgröße und Läsionsgröße wurden durch den Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben verglichen. Die Testung auf Unabhängigkeit der Stichproben der nominellen Variablen erfolgte durch den *Exakter Test nach Fisher*. P-Werte $\leq 0,05$ wurden als signifikant, p-Werte $\leq 0,01$ als sehr signifikant und p-Werte $\leq 0,001$ als hoch signifikant gewertet. Die Datenerhebung erfolgte in Microsoft Office Excel 2010 und 2016.

5 Ergebnisse

5.1 Patientencharakteristika nach Studiengruppen

Es wurden zunächst 66 Patienten mit einer fokalen echoreichen Milzläsion in die Kontrastmittelstudie eingeschlossen (Gesamtkollektiv). Bei 15 Patienten war keine eindeutige Dignitätszuordnung der Milzläsionen möglich (*Drop-outs*). Das definitive Studienkollektiv bestand aus 51 Patienten. Die Abbildung 7 auf Seite 30 zeigt die Verteilung der Patienten auf die Studiengruppen. In der Abbildung 8 auf Seite 31 sind der Studienaufbau und die Zusammensetzung der Studiengruppen graphisch dargestellt.

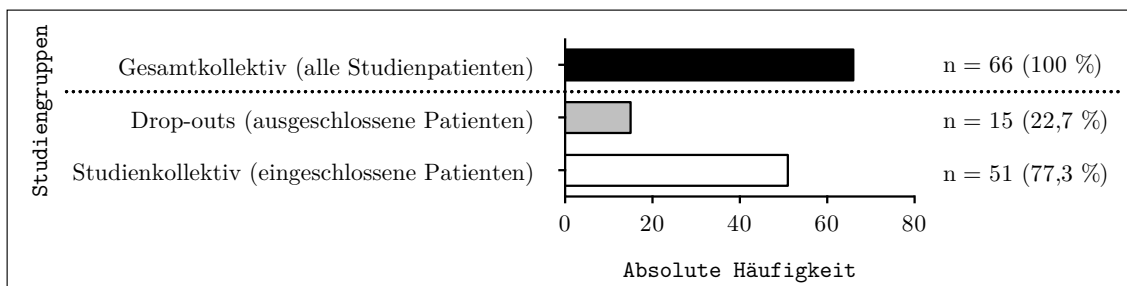


Abbildung 7: Verteilung der $n = 66$ echoreichen Milzherde auf die Studiengruppen. Das Gesamtkollektiv ($n = 66$; 100 %) beinhaltet die *Drop-outs* ($n = 15$) und das Studienkollektiv ($n = 51$). Häufigkeitsangaben in absoluten Zahlen mit Prozentangaben in Klammern. (*Drop-outs* = Studienabbrecher)

Eine Übersicht über alle erhobenen Daten und Messwerte liefern die Tabellen 10, 11 und 12 im Anhang der Dissertation (S. 119, 120, 119). Im Folgenden werden die drei Studiengruppen kurz beschrieben. Die Auswertung der erfassten Daten bezüglich der Dignität der Läsionen erfolgt im zweiten Teil des Ergebnisteils.

5.1.1 Beschreibung des Gesamtkollektivs

Im Studienzeitraum von 8 Jahren wurden 120.000 Patienten im interdisziplinären Ultraschallzentrum des Universitätsklinikums Marburg untersucht. Bei 66 Patienten zeigte sich hierbei ein echoreicher Milzherd. Das entspricht einer Inzidenz von weniger als 0,06 Prozent beziehungsweise 55 neuentdeckten echoreichen Läsionen pro 100.000 untersuchter Patienten.

Bei 23 Patienten (35 %) wurde der Milztumor zufällig entdeckt. 26 Patienten (39 %) hatten eine maligne karzinomatöse Grunderkrankung in der Anamnese. Bei 17 Patienten (26 %) war eine maligne hämatogene Grunderkrankung bekannt. Das Gesamtkollektiv setzte sich aus 30 Frauen und 36 Männern mit einer Altersverteilung

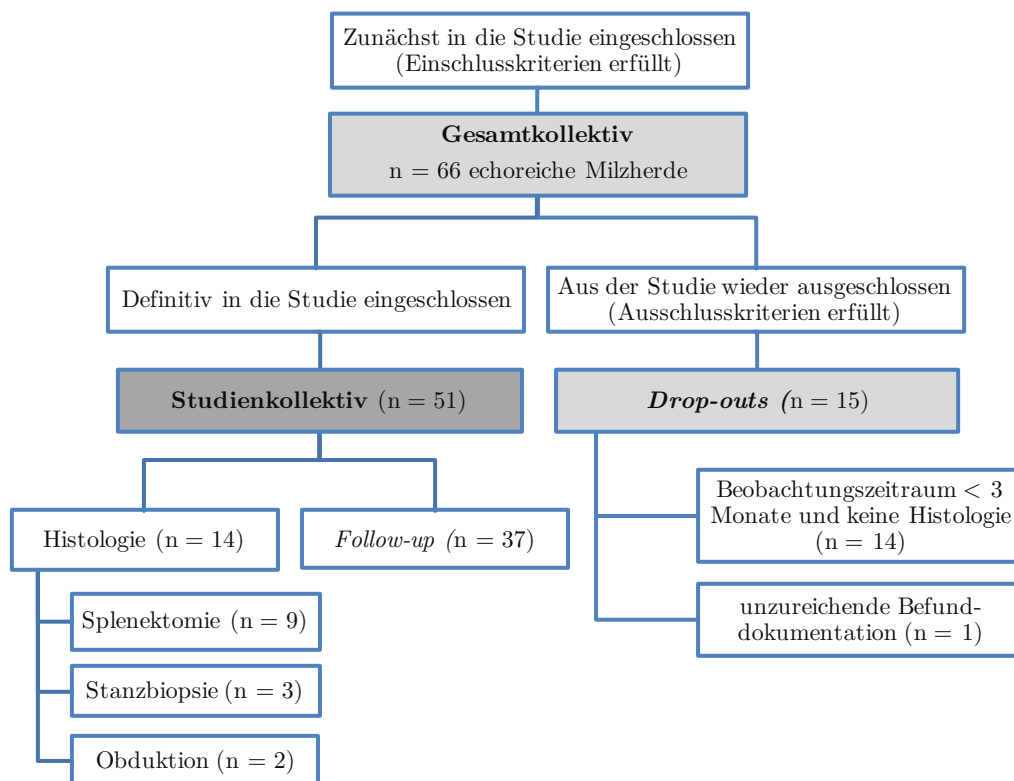


Abbildung 8: Darstellung des Studienaufbaus und Zusammensetzung der Studien-
gruppen in absoluten Zahlen. Die definierten Ein- und Ausschlusskriterien werden
im Methodikteil aufgeführt. (n = Fallzahl; Gesamtkollektiv = alle Patienten mit einer echorei-
chen Milzläsion; *Drop-outs* = aus dem Gesamtkollektiv ausgeschlossene Patienten; Studienkollektiv
= Patienten mit eindeutiger Dignitätszuordnung der Milzläsion; *Follow-up* = Patientenkollektiv
mit Dignitätseinschätzung über bildgebende Kontrolluntersuchungen)

zwischen 25 und 85 Jahren zusammen. Das mittlere Alter lag bei 64 Jahren (SD 19 Jahre; Median 64 Jahre).

5.1.2 Beschreibung der *Drop-outs*

Durch Wiedereinbestellung konnten von ursprünglich 22 Patienten, die unter die Ausschlusskriterien gefallen waren, 7 Patienten durch Wiedereinbestellung in die Studie aufgenommen werden. Das entspricht einer Reduktion um 31,8 %. Eine Dignitätszuordnung war bei 14 Patienten aufgrund eines zu kurzen Nachbeobachtungszeitraums und bei einem Patienten wegen unzureichender Befunddokumentation nicht möglich. Unter den ausgeschlossenen Patienten waren 4 Frauen und 11 Männer. Die Tabelle 1 auf Seite 32 listet alle ausgeschlossenen Patienten mit Ausschlussgrund, Geschlecht, Alter, Grunderkrankung und dem klinischen Nachbeobachtungszeitraum auf.

Tabelle 1: Datenerhebungstabelle der *Drop-outs*. In dieser Studiengruppe sind $n = 15$ Patienten mit einem echoreichen Milzherd ohne eindeutige Dignitätszuordnung zusammengefasst. Die Altersangabe bezieht sich auf die Erstdiagnose der echoreichen Milzläsion. In der Spalte [Verlauf] ist der Beobachtungszeitraum der Milzläsionen in Monaten angegeben. Dieser ist bei allen aufgeführten Patienten kleiner 3 Monate oder kann nicht angegeben werden.

ID GK	Kollektiv	Sex	Alter [Jahre]	Grund- erkrankung	Verlauf [M]	Ausschlussgrund
2	<i>Drop-outs</i>	w	57	mal.carc.GE	1	zu kurzer Beobachtungszeitraum
6	<i>Drop-outs</i>	m	64	mal.carc.GE	NA	unzureichende Befunddokumentation
10	<i>Drop-outs</i>	m	69	mal.carc.GE	0	zu kurzer Beobachtungszeitraum
12	<i>Drop-outs</i>	w	60	mal.haem.GE	0	zu kurzer Beobachtungszeitraum
13	<i>Drop-outs</i>	m	83	Inzidentalom	0	zu kurzer Beobachtungszeitraum
18	<i>Drop-outs</i>	m	54	Inzidentalom	0	zu kurzer Beobachtungszeitraum
20	<i>Drop-outs</i>	m	77	mal.haem.GE	2	zu kurzer Beobachtungszeitraum
31	<i>Drop-outs</i>	m	30	Inzidentalom	0	zu kurzer Beobachtungszeitraum
32	<i>Drop-outs</i>	m	57	mal.carc.GE	0	zu kurzer Beobachtungszeitraum
37	<i>Drop-outs</i>	m	59	Inzidentalom	0	zu kurzer Beobachtungszeitraum
46	<i>Drop-outs</i>	m	85	mal.carc.GE	0	zu kurzer Beobachtungszeitraum
51	<i>Drop-outs</i>	m	70	Inzidentalom	0	zu kurzer Beobachtungszeitraum
56	<i>Drop-outs</i>	w	81	mal.haem.GE	0	zu kurzer Beobachtungszeitraum
58	<i>Drop-outs</i>	m	56	Inzidentalom	0	zu kurzer Beobachtungszeitraum
60	<i>Drop-outs</i>	w	85	Inzidentalom	0	zu kurzer Beobachtungszeitraum

ID GK = Identifikationsnummer des Gesamtkollektivs; Sex = Geschlecht; mal.carc.GE = maligne karzinomatöse Grunderkrankung; mal.haem.GE = maligne hämatologische Grunderkrankung; Inzidentalom = zufällig im Routine-Ultraschall entdeckter Tumor; M = Monate; NA = *Not Available* = keine Daten verfügbar

5.1.3 Beschreibung des definitiven Studienkollektivs

Unter den 51 Patienten waren 26 Frauen und 25 Männer (siehe Abb. 9, S. 33). Das Durchschnittsalter lag bei 62,9 Jahren (*Range* 25 - 84 Jahre). Siehe hierzu auch die Abbildung 10 auf Seite 33. Von den 51 Läsionen waren $n = 17$ Milzläsionen (33,3 %) maligne und $n = 34$ Milzläsionen (66,7 %) benigne (siehe Abb. 11, S. 33). Zur Digni-

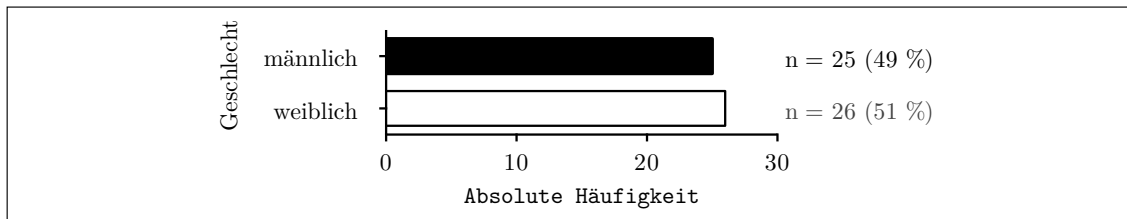


Abbildung 9: Geschlechterverteilung bei $n = 51$ Patienten (100 %) mit echoreichem Milzherd im Studienkollektiv. Häufigkeitsangaben in absoluten Zahlen mit Prozentangaben in Klammern. Darstellung in einem Balkendiagramm. Die Geschlechterverteilung ist nahezu ausgeglichen.

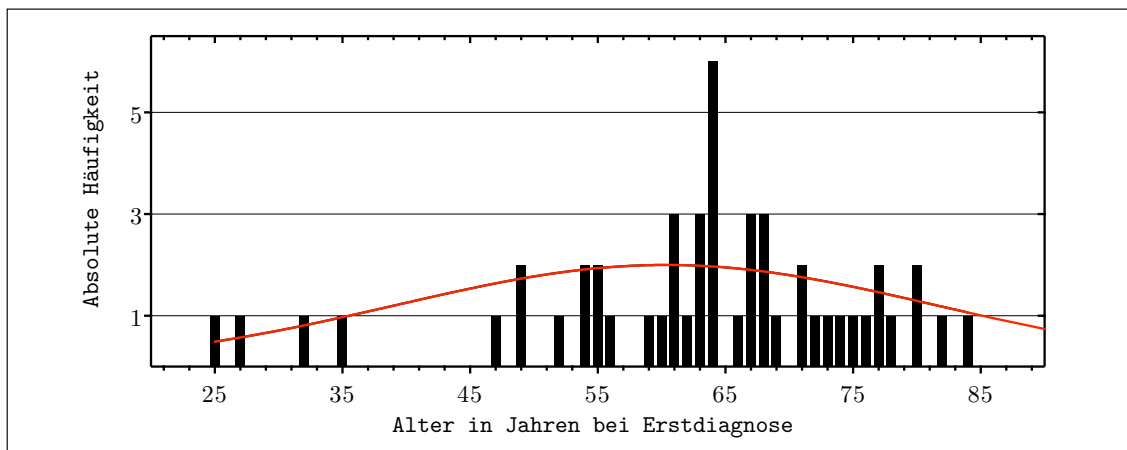


Abbildung 10: Patientenalter bei Erstdiagnose einer echoreichen Milzläsion bei $n = 51$ Patienten im Studienkollektiv. Darstellung in einem Säulendiagramm. Die Säulengröße entspricht der absoluten Anzahl der Patienten in der angegebenen Altersgruppe. Die rote Linie zeigt die Normalverteilung. (Mittelwert 62,9 Jahren; Range 25 - 84 Jahre; SD 13,1 Jahre, Median 64,0 Jahre).

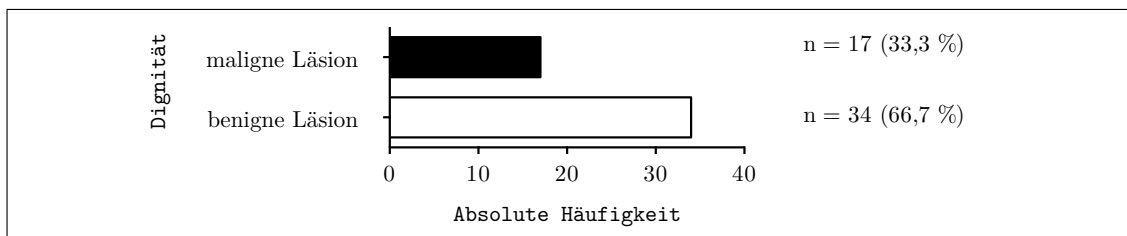


Abbildung 11: Dignitätszuordnung bei $n = 51$ echoreichen Milzläsionen im Studienkollektiv. Die Zuordnung erfolgte nach Möglichkeit durch den bevorzugten Referenzstandard der histopathologischen Befundsicherung ($n = 14$) und bei fehlender Histologie durch den alternativen Referenzstandard mit *Follow-up*-Untersuchungen mit Größenbestimmung ($n = 37$). Die Mehrheit der echoreichen Milzläsionen stellte sich als benigne heraus. Häufigkeitsangaben in absoluten Zahlen mit Prozentangaben in Klammern. Darstellung in einem Balkendiagramm.

tätseinschätzung konnte bei $n = 14$ Patienten (27,5 %) auf eine histopathologische Befundssicherung (Referenzstandard) zurückgegriffen werden und damit eine sichere Zuordnung gewährleistet werden. Bei den restlichen $n = 37$ Patienten (72,5 %) erfolgte die Dignitätseinstufung durch den alternativen Referenzstandard unter anderem durch bildgebende Verlaufskontrollen (*Follow-up*) (siehe Abb. 12, S. 34). Die

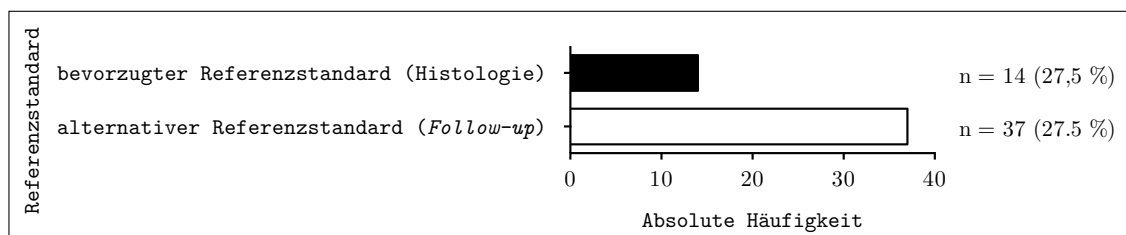


Abbildung 12: Angewandter Referenzstandard zur Dignitätseinschätzung bei $n = 51$ Patienten (100 %) mit echoreichem Milzherd im Studienkollektiv. Bei erfolgter histopathologischer Begutachtung der Läsion konnte der bevorzugte Referenzstandard angewandt werden. Bei fehlender Histologie musste auf den alternativen Referenzstandard mit *Follow-up*-Untersuchungen mit Größenbestimmung zurückgegriffen werden. Häufigkeitsangaben in absoluten Zahlen mit Prozentangaben in Klammern. Darstellung in einem Balkendiagramm. Bei etwas weniger als einem Drittel der $n = 51$ echoreichen Milzherde konnte der bevorzugte Referenzstandard angewandt werden.

Gewebeprobe für die histopathologische Begutachtung wurde bei $n = 3$ Milzläsionen (21,4 %) durch eine ultraschallgestützte Stanzbiopsie der Milz entnommen. Eine Splenektomie zur Abklärung der Milzläsion erfolgte bei 9 Patienten (64,2 %). Bei $n = 2$ Patienten (14,3 %) wurde die Dignität *post mortem* durch eine Obduktion gesichert (siehe Abb. 13, S. 34). Histopathologisch erfolgte die Zuordnung in 6 Kate-

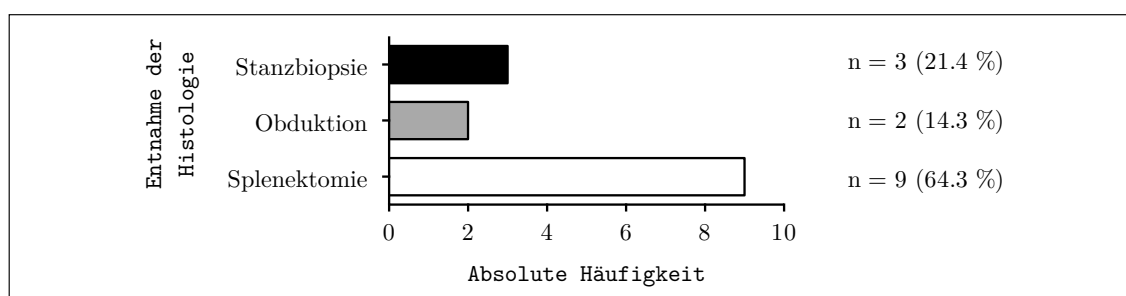


Abbildung 13: Entnahmeart der Gewebeprobe zur histopathologischen Begutachtung bei $n = 14$ Patienten mit echoreichem Milzherd im Studienkollektiv. Häufigkeitsangaben in absoluten Zahlen mit Prozentangaben in Klammern. Darstellung in einem Balkendiagramm.

gorien. Bei den malignen Milzherden konnten $n = 2$ Läsionen (14,3 %) einer Leukämieinfiltration zugeordnet werden und $n = 4$ Läsionen (28,6 %) wurden als Metastasen

identifiziert. Unter den benignen Läsionen waren $n = 2$ eine Kombination aus Hämatopoeseherd und einem altem Milzinfarkt (14,3 %) und $n = 2$ Läsionen (14,3 %) konnten einem Littoralzellangiom zugeordnet werden. Eine Läsion entsprach einem Hamartom/Splenom (7,1 %) und drei Läsionen (21,4 %) konnten einem echoreichen Hämangiom zugeordnet werden (siehe Abb. 14, S. 35). Für die bildmorphologische

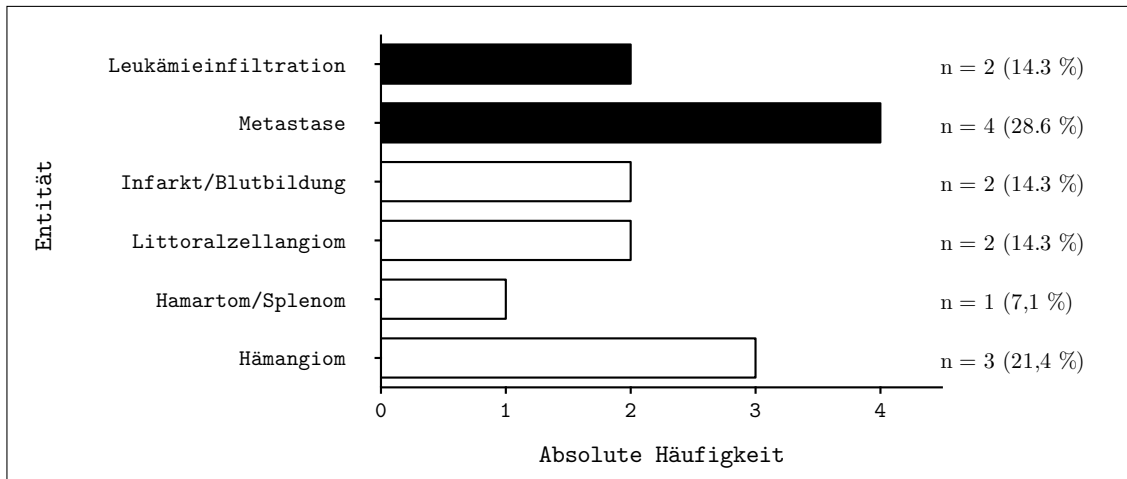


Abbildung 14: Histologische Zuordnung der $n = 14$ Gewebeproben echoreicher Milzherde. Die histologische Einteilung erfolgte in 6 Kategorien. Häufigkeitsangaben in absoluten Zahlen mit Prozentangaben in Klammern. Darstellung in einem Balkendiagramm. Weiße Balken = benigne Läsionen. Schwarze Balken = maligne Läsionen.

Befundung beschränkten wir uns auch bei den histopathologisch befundeten Läsionen aufgrund der geringen Fallzahl auf die Einteilung in benigne ($n = 8$; 57,1 %) und maligne ($n = 6$; 42,9 %). Da nicht bei allen Patienten eine histologische Probenentnahme durchgeführt werden konnte, musste bei $n = 37$ Patienten (72,5 %) auf den alternativen Referenzstandard mit *Follow-up*-Untersuchungen zurückgegriffen werden. Hierzu erfolgten im Durchschnitt bildgebende Verlaufsuntersuchungen über 31,2 Monate (*Range* 3 - 110 Monate; SD = 28 Monate; Median = 24 Monate). Die Abbildung 15 auf Seite 37 zeigt den Beobachtungszeitraum in Monaten auf einer logarithmischen Skala. Als bildgebende Verfahren zur Größenbestimmung der Läsion wurden bei $n = 24$ (68,6 %) Patienten der Ultraschall und bei $n = 11$ (31,4 %) Patienten die Computertomographie eingesetzt.

Die Tabelle 2 auf Seite 36 enthält alle erfassten Daten aller Patienten im Studienkollektiv (Geschlecht, Alter bei Erstdiagnose, Grunderkrankung, gewählter Referenzstandard, Nachbeobachtungszeit, Größenveränderung und endgültige Dignitätsfestlegung).

Tabelle 2: Datenerhebungstabelle für das Studienkollektiv mit $n = 51$ Patienten mit echoreichem Milzherd. Es erfolgte eine fortlaufende Nummerierung im Studienkollektiv. Zur besseren Zuordnung sind ergänzend die Studiennummern des Gesamtkollektivs aufgeführt. Das angegebene Alter entspricht dem Patientenalter bei Erstdiagnose der echoreichen Milzläsion. In der Spalte [Verlauf] ist der Beobachtungszeitraum der Milzläsionen in Monaten angegeben.

ID SK	Kollektiv	ID GK	Sex	Alter [Jahre]	Grund- erkrankung	Referenz- standard	Verlauf [M]	Größen- progredienz	Dignität
1	Studienkollektiv	1	m	25	Inzidentalom	Follow-up	110	nein	benigne
2	Studienkollektiv	3	m	67	mal.haem.GE	Follow-up	11	nein	benigne
3	Studienkollektiv	4	m	59	mal.carc.GE	Follow-up	3	ja	benigne
4	Studienkollektiv	5	w	60	Inzidentalom	Follow-up	39	nein	benigne
5	Studienkollektiv	7	m	63	mal.carc.GE	Follow-up	15	ja	maligne
6	Studienkollektiv	8	m	64	mal.carc.GE	Follow-up	16	nein	benigne
7	Studienkollektiv	9	w	66	mal.haem.GE	Follow-up	37	nein	benigne
8	Studienkollektiv	11	w	64	mal.haem.GE	Follow-up	28	nein	benigne
9	Studienkollektiv	14	m	27	Inzidentalom	Follow-up	72	nein	benigne
10	Studienkollektiv	15	w	73	mal.haem.GE	Follow-up	36	nein	benigne
11	Studienkollektiv	16	w	62	mal.carc.GE	Follow-up	36	ja	maligne
12	Studienkollektiv	17	m	63	mal.carc.GE	Histologie	48	NA	benigne
13	Studienkollektiv	19	m	68	mal.haem.GE	Histologie	0	NA	benigne
14	Studienkollektiv	21	m	67	mal.carc.GE	Follow-up	24	nein	benigne
15	Studienkollektiv	22	w	35	mal.carc.GE	Follow-up	9	ja	maligne
16	Studienkollektiv	23	m	68	mal.carc.GE	Follow-up	3	ja	maligne
17	Studienkollektiv	24	m	49	mal.haem.GE	Follow-up	13	ja	maligne
18	Studienkollektiv	25	w	71	Inzidentalom	Histologie	0	NA	benigne
19	Studienkollektiv	26	w	54	mal.carc.GE	Histologie	6	NA	maligne
20	Studienkollektiv	27	w	80	mal.carc.GE	Follow-up	5	ja	maligne
21	Studienkollektiv	28	m	68	mal.carc.GE	Follow-up	52	ja	maligne
22	Studienkollektiv	29	w	64	mal.carc.GE	Follow-up	13	nein	benigne
23	Studienkollektiv	30	w	61	mal.haem.GE	Follow-up	49	nein	benigne
24	Studienkollektiv	33	m	56	mal.haem.GE	Histologie	10	NA	maligne
25	Studienkollektiv	34	m	84	mal.carc.GE	Histologie	37	NA	benigne
26	Studienkollektiv	35	w	71	Inzidentalom	Follow-up	37	nein	benigne
27	Studienkollektiv	36	w	55	mal.haem.GE	Follow-up	46	nein	benigne
28	Studienkollektiv	38	m	77	mal.carc.GE	Follow-up	12	ja	maligne
29	Studienkollektiv	39	m	61	Inzidentalom	Histologie	0	NA	benigne
30	Studienkollektiv	40	w	76	Inzidentalom	Follow-up	96	nein	benigne
31	Studienkollektiv	41	w	80	Inzidentalom	Follow-up	32	ja	maligne
32	Studienkollektiv	42	m	64	mal.carc.GE	Histologie	0	NA	benigne
33	Studienkollektiv	43	w	64	Inzidentalom	Follow-up	96	nein	benigne
34	Studienkollektiv	44	w	52	Inzidentalom	Follow-up	58	nein	benigne
35	Studienkollektiv	45	w	77	Inzidentalom	Follow-up	14	nein	benigne
36	Studienkollektiv	47	w	69	Inzidentalom	Follow-up	54	nein	benigne
37	Studienkollektiv	48	m	69	mal.haem.GE	Follow-up	54	nein	benigne
38	Studienkollektiv	49	m	72	mal.haem.GE	Histologie	0	NA	maligne
39	Studienkollektiv	50	m	67	mal.haem.GE	Follow-up	4	ja	maligne
40	Studienkollektiv	52	w	74	Inzidentalom	Follow-up	27	nein	benigne
41	Studienkollektiv	53	w	61	Inzidentalom	Follow-up	6	nein	benigne
42	Studienkollektiv	54	m	75	mal.haem.GE	Histologie	0	NA	benigne
43	Studienkollektiv	55	m	55	mal.carc.GE	Histologie	0	nein	benigne
44	Studienkollektiv	57	w	47	Inzidentalom	Follow-up	9	nein	benigne
45	Studienkollektiv	59	m	78	mal.carc.GE	Histologie	9	ja	maligne
46	Studienkollektiv	61	m	63	mal.carc.GE	Histologie	0	NA	maligne
47	Studienkollektiv	62	w	64	mal.carc.GE	Follow-up	16	nein	benigne
48	Studienkollektiv	63	m	82	mal.carc.GE	Histologie	0	NA	maligne
49	Studienkollektiv	64	w	32	mal.haem.GE	Follow-up	3	nein	benigne
50	Studienkollektiv	65	w	54	Inzidentalom	Follow-up	12	nein	benigne
51	Studienkollektiv	66	w	49	mal.carc.GE	Follow-up	6	nein	benigne

ID SK = Identifikationsnummer des Studienkollektivs; ID GK = Identifikationsnummer des Gesamtkollektivs; Sex = Geschlecht; Alter = Alter bei Erstdiagnose; cm = Centimeter; m = männlich; w = weiblich; Inzidentalom = zufällig im Ultraschall entdeckter Tumor; mal.haem.GE = maligne hämatogene Grunderkrankung; mal.carc.GE = maligne karzinomatöse Grunderkrankung; Follow-up = Dignitätseinschätzung über den klinischen Verlauf; NA = Not Available = keine Daten vorhanden

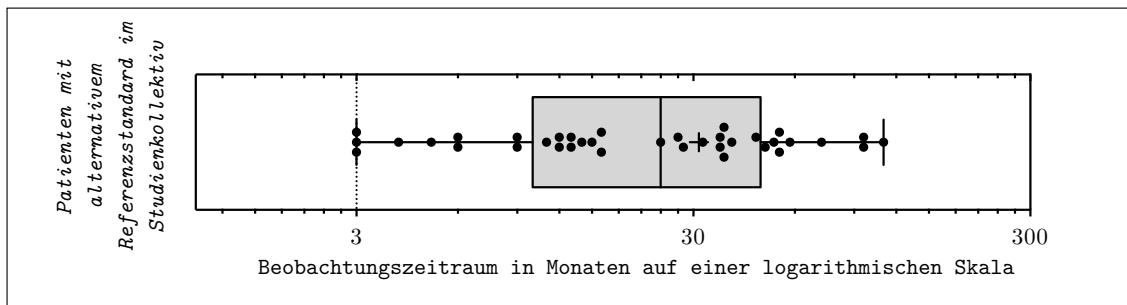


Abbildung 15: Beobachtungszeitraum der *Follow-up*-Untersuchungen im Studienkollektiv bei den $n = 37$ Patienten mit echoreichem Milzherd, bei denen der alternative Referenzstandard angewandt wurde. Die Darstellung der Beobachtungszeiträume erfolgt in Monaten auf einer logarithmischen Skala durch einen *Box-plot*. Die absoluten Werte der Beobachtungszeiträume sind mit Punkten abgebildet. Der Mittelwert der Verteilung wird durch das Pluszeichen angegeben. Der Strich in der Box gibt den Medianwert an. Die Box entspricht den beiden mittleren Quartilen. Die Antennen (*Whisker*) umfassen die Maximalwerte. Der kürzeste Beobachtungszeitraum beträgt studienbedingt 3 Monate. (Mittelwert 31,2 Monate; Median 24 Monate; *Range* 3-110 Monate; *SD* 28 Monate).

5.2 Einfluss des angewandten Referenzstandards auf die Dignitätseinschätzung im Studienkollektiv ($n = 51$)

Referenzstandard Diejenigen Milzläsionen, die durch den bevorzugten Referenzstandard der histopathologischen Befundssicherung in ihrer Dignität festgelegt wurden, waren zu 57,1 % ($n = 8$) benigne und zu 42,9 % ($n = 6$) maligne. Durch Anwendung des alternativen Referenzstandards wurden 70,3 % der Läsionen ($n = 26$) einer benignen Dignität zugeordnet und 29,7 % der Läsionen ($n = 11$) als maligne eingestuft (siehe Abb. 16, S. 38). Es gab keine signifikante Korrelation zwischen der Dignitätseinschätzung und dem dabei eingesetzten Referenzstandard ($p = 0,51$) (*Exakter Test nach Fisher*).

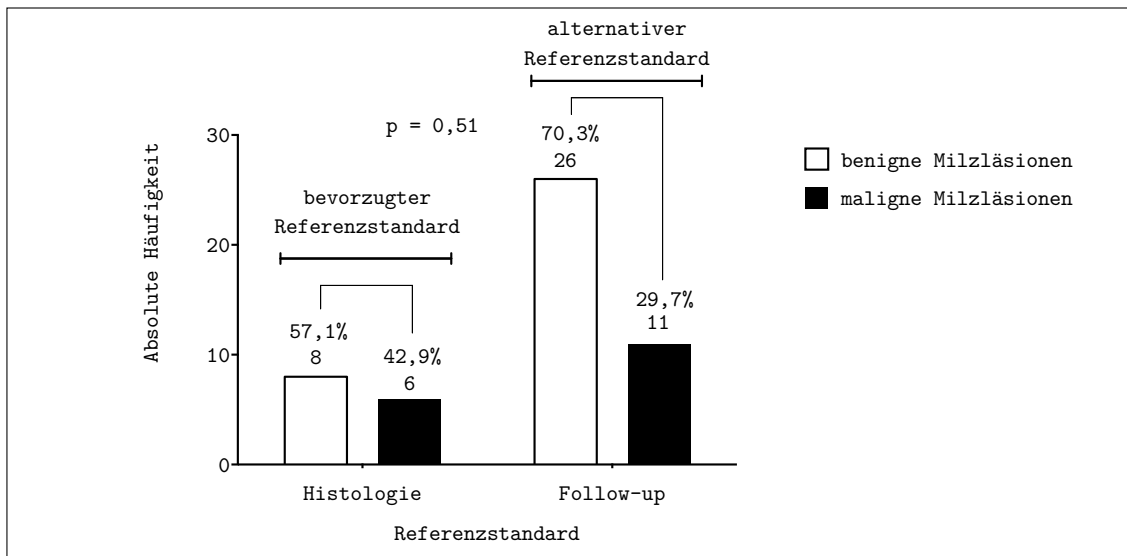


Abbildung 16: Einfluss des angewandten Referenzstandards auf die Dignitätseinschätzung bei $n = 51$ Patienten mit echoreichem Milzherd im Studienkollektiv. Die Darstellung erfolgt in einem Säulendiagramm mit Angabe der absoluten Häufigkeiten. Die angegebene prozentuale Verteilung bezieht sich auf einen der beiden Referenzstandards. Mit einem p-Wert von $p = 0,51$ zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen der Dignitätseinschätzung und dem dabei eingesetzten Referenzstandard.

5.3 Auswertung der soziodemographischen Daten im Studienkollektiv ($n = 51$)

Altersverteilung Das durchschnittliche Alter der Patienten mit einer benignen Milzläsion betrug in unserem Studienkollektiv 61,6 Jahre. Bei Patienten mit einer malignen Milzläsion lag das durchschnittliche Alter bei 65,5 Jahren. Das Alter bei Patienten mit einer benignen Milzläsion war damit im Durchschnitt 3,9 Jahre jünger als bei Patienten mit einer malignen Milzläsion. Ein Vergleich der Altersverteilung zeigt Abbildung 17 auf der Seite 39 in einem *Box-plot*. Bei Überprüfung der zentralen Tendenz mithilfe des *Mann-Whitney-U-Tests* stellte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Dignität der Milzläsion und des Patientenalters heraus ($p = 0,38$).

Geschlecht Bei den weiblichen Patienten lag in 80,8 % ($n = 21$) eine benignen Milzläsion vor. Bei den männlichen Patienten konnte in 52,0 % ($n = 13$) die Milzläsion als benignen eingestuft werden (siehe Abb. 18, S. 40). Die Testung auf Unabhängigkeit der Stichproben durch den *Exakter Test nach Fisher* ergab einen p-Wert von $p = 0,04$ (*OR* 0,25; *KI* 0,07 - 0,90). Es besteht demnach ein signifikanter Unterschied bezüglich der Dignität einer Milzläsion und dem Geschlecht des erkrankten Patienten.

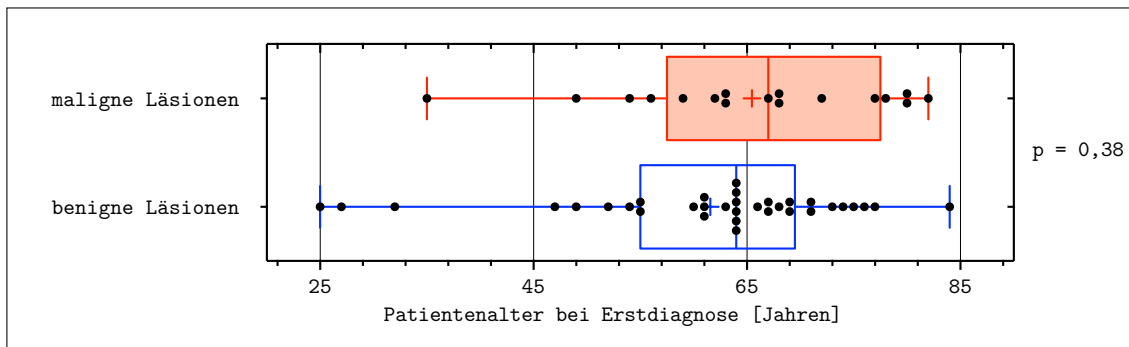


Abbildung 17: Patientenalter in Jahren bei Erstdiagnose der echoreichen Milzläsion im Studienkollektiv ($n = 51$). Die Darstellung erfolgt in zwei Boxplots für benigne und maligne Läsionen. Die Einzelwerte der Patienten sind durch Punkte dargestellt. Der Mittelwert wird durch das Pluszeichen angegeben. Der Strich in der Box gibt den Medianwert an. Die Box entspricht den beiden mittleren Quartilen. Die Antennen (*Whisker*) beinhalten die Maximalwerte. Mit einem p-Wert von $p = 0,38$ konnte kein signifikanter Unterschied gezeigt werden (*Mann-Whitney-U-Tests*).

Benigne echoreiche Läsionen ($n = 34$): Mittelwert 61,6 Jahre; Median 64 Jahre; Range 25 - 84 Jahre; *SD* 13,3 Jahre.

Maligne echoreiche Läsionen ($n = 17$): Mittelwert 65,5 Jahre; Median 67 Jahre; Range 35 - 82 Jahre; *SD* 12,6 Jahre.

ten. Das Risiko einer malignen Milzläsion ist bei Frauen im Vergleich zu Männern nur 0,25-fach so groß. Bei Männern findet sich demnach fast 4-mal so häufig eine maligne Milzläsion (*OR* 3,88; *KI* 1,11 - 13,56).

Grunderkrankung Inzidentalome waren zu 93,8 % gutartig ($n = 15$), nur eine (6,3 %) zufällig entdeckte Milzläsion stellte sich im Verlauf als maligne heraus. Bei Patienten mit einer bekannten malignen Grunderkrankung wurden die Milzläsionen im Rahmen einer Staging- oder Nachsorgeuntersuchung entdeckt. Bei Patienten mit einer bekannten malignen Grunderkrankung waren 54,3 % ($n = 19$) der Milzläsionen benigne und 45,7 % ($n = 16$) maligne. Die Patienten mit einer malignen Grunderkrankung wurden in eine Subgruppe mit maligner karzinomatöser und eine Subgruppe mit maligner hämatogener Grunderkrankung unterteilt. In der Subgruppe der malignen karzinomatösen Grunderkrankung waren 42,9 % der Läsionen benigne und 57,1 % maligne. In der Subgruppe mit maligner hämatogener Grunderkrankung waren 71,4 % der Milztumore gutartig und nur 28,6 % bösartig. Siehe hierzu auch die Abbildung 19 auf Seite 41. Zur Testung auf Unabhängigkeit bezüglich der Grunderkrankung und der Dignität der Milzläsion wurden die beiden malignen Subgruppen zu einer Gruppe zusammengefasst. Mit einem p-Wert von $p < 0,01$ (*OR* 12,6; *KI* 1,5 - 106) (*Exakter Test nach Fisher*) zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwi-

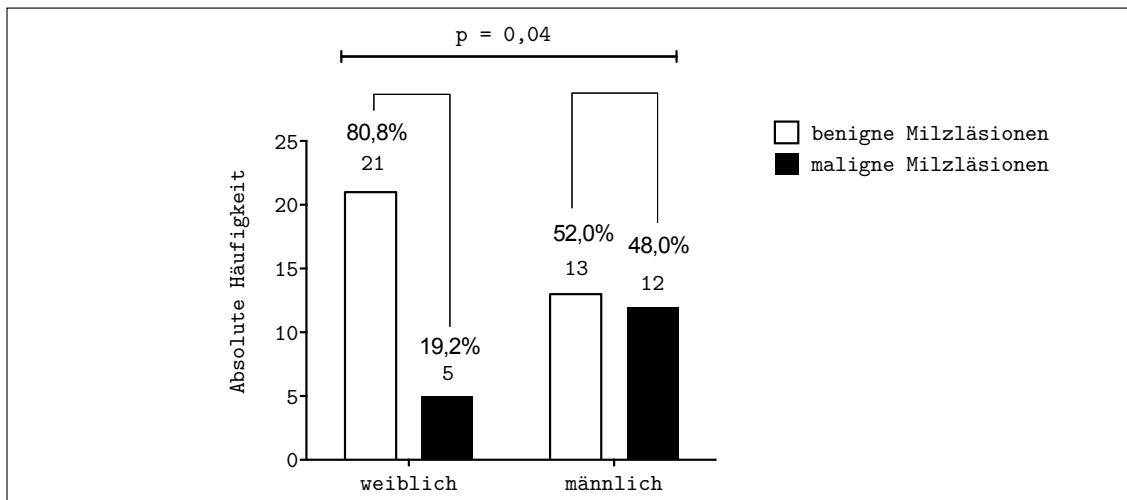


Abbildung 18: Dignität der Milzläsionen nach Geschlecht der Patienten bei $n = 51$ Patienten mit echoreichem Milzherd im Studienkollektiv. Häufigkeitsangaben in absoluten Zahlen. Die angegebene prozentuale Verteilung bezieht sich je auf ein Geschlecht. Die Dignitäten sind farblich unterschiedlich wiedergegeben. Darstellung erfolgt in einem Säulendiagramm. Signifikanztestung durch *Exakter Test nach Fisher* mit einem p -Wert von $p = 0,04$.

schen dem Vorliegen einer malignen Grunderkrankung und dem Vorkommen einer malignen Milzläsion. Eine bestehende maligne Grunderkrankung ist damit ein signifikanter Prädiktor für die Vorhersage der Dignität der Milzläsion. Das Risiko bei einem Patienten mit einer malignen Grunderkrankung eine maligne Milzläsion zu entdecken ist fast 13-mal höher als bei einem Patienten, bei dem keine maligne Grunderkrankung bekannt ist. Wenn bei einem Patienten eine maligne karzinomatöse Erkrankung bekannt ist, dann ist das Risiko, dass es sich bei einer neu entdeckten Milzläsion um einen malignen Milzherd handelt, sogar 20-fach höher als bei einem zufällig im Ultraschall entdeckten Milzherd ($p < 0,002$).

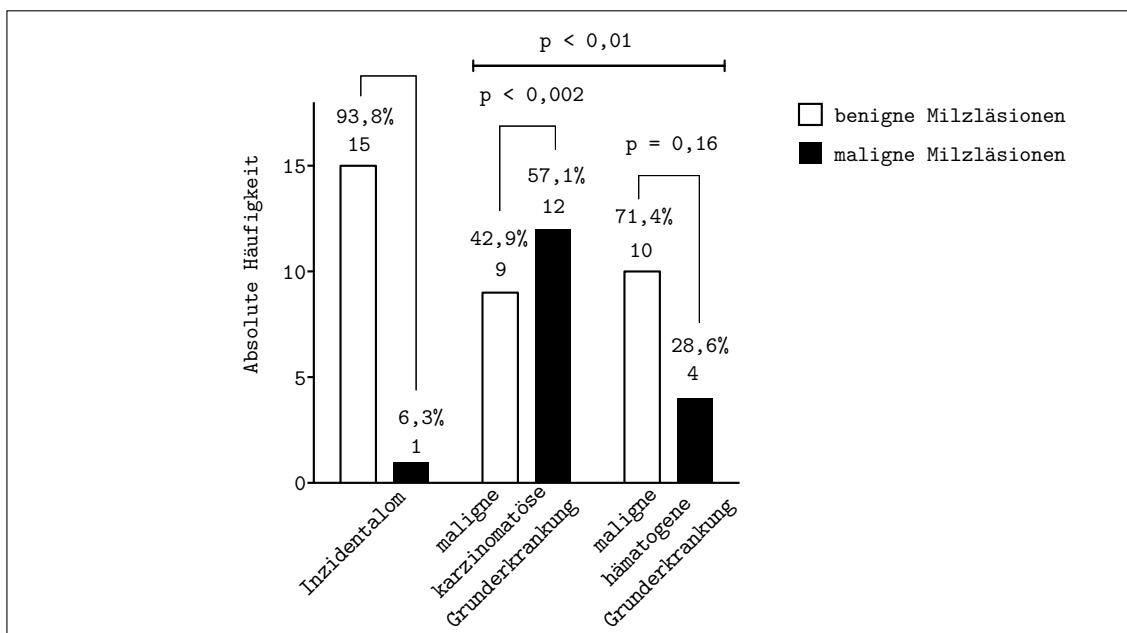


Abbildung 19: Dignitätsverteilung nach zugrundeliegender Erkrankung bei $n = 51$ Patienten mit echoreichem Milzherd im Studienkollektiv. Häufigkeitsangaben in absoluten Zahlen. Die angegebene prozentuale Verteilung bezieht sich auf je eine Erkrankung. Die Dignitäten sind farblich unterschiedlich wiedergegeben. Darstellung erfolgt in einem Säulendiagramm. Bei der Signifikanztestung wurden die malignen Erkrankungen zusammengefasst und gegen die Inzidentalome mit dem *Exakter Test nach Fisher* mit einem p-Wert von $p < 0,01$ auf signifikanten Unterschied getestet. In der Subgruppe der malignen Grunderkrankungen waren die Patienten mit einer malignen karzinomatösen Erkrankung signifikant mit einer malignen Läsion assoziiert ($p < 0,002$). In der Subgruppe der malignen hämatologischen Erkrankung zeigte sich eine solche signifikante Korrelation nicht ($p = 0,16$).

5.4 Auswertung der B-Bild morphologischen Daten im Studienkollektiv (n = 51)

Tumorbegrenzung Benigne Läsionen wiesen in 73,5 % eine glatte Begrenzung auf. Die malignen Läsionen waren zu 70,6 % glatt begrenzt und zu 29,4 % unscharf begrenzt. Von den Läsionen, die eine glatte Begrenzung aufwiesen, waren 67,6 % benigner Art und 32,4 % maligner Genese. Die Läsionen, die unscharf begrenzt waren, waren zu 64,3 % benigne und zu 35,7 % maligne (siehe Abb. 20, S. 42.) Es zeigte sich mit einem p-Wert von $p = 1,00$ (*Exakter Test nach Fisher*) kein Unterschied in den Stichproben. Die Tumorbegrenzung hatte keinen Aussagewert für die Dignität einer Milzläsion.

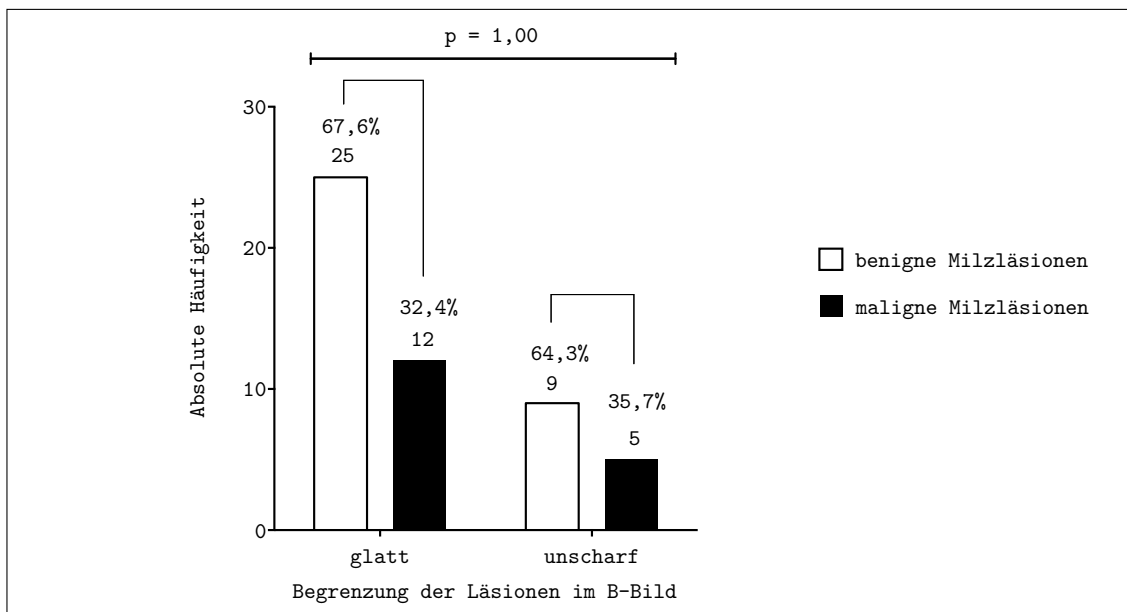


Abbildung 20: Begrenzung der Läsion im B-Bild bei $n = 51$ benignen und malignen echoreichen Milzläsionen im Studienkollektiv. Darstellung in einem Säulendiagramm mit Angabe der absoluten Häufigkeiten. Die prozentualen Angaben beziehen sich auf eine Kategorie. Die Dignitäten sind farblich unterschieden. Es zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen der Läsionsbegrenzung im B-Bild und der festgestellten Dignität der echoreichen Läsion ($p = 1,00$).

Tumorgröße Benigne Läsionen waren mit einem Median von 1,8 cm im Vergleich zu den malignen Läsionen mit einem Median von 3,0 cm in der Mehrzahl der Fälle kleiner (siehe Abb. 21, S. 43). Der Unterschied zwischen den Mittelwerten lag bei 0,38 cm. Ein signifikanter Unterschied bezüglich der Dignität der Läsionen konnte dabei nicht nachgewiesen werden ($p = 0,21$; *Mann-Whitney-U-Test*).

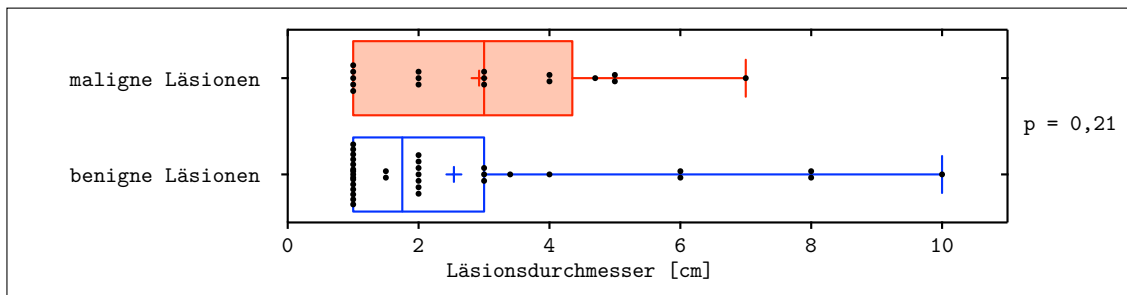


Abbildung 21: Tumorgröße bei $n = 51$ benignen und malignen echoreichen Milzherden im Studienkollektiv. Die Tumorgröße wird für benigne und maligne Läsionen in zwei *Box-plots* verglichen. Die Box entspricht den beiden mittleren Quartilen. Der Mittelwert ist mit einem Pluszeichen angegeben. Der Querstrich entspricht dem Median. Die Antennen (*Whisker*) umfassen die Maximalwerte. Es zeigte sich bei einem p-Wert von $p = 0,21$ kein signifikanter Unterschied im *Mann-Whitney-U-Test*.

Benigne Läsionen: Mittelwert 2,5 cm; Median 1,8cm; *Range* 1 - 10 cm; *SD* 2,4 cm.

Maligne Läsionen: Mittelwert 2,9 cm; Median 3,0 cm; *Range* 1 - 7 cm; *SD* 1,8 cm.

Befallsmuster Benigne Läsionen lagen zu 61,8 % als solitäre Läsionen vor. Bei 23,5 % fanden sich multiple Läsionen und bei 14,7 % war das Milzparenchym diffus mit echoreichen Läsionen durchsetzt. Maligne Läsionen lagen in 64,7 % der Fälle solitär vor. Bei 35,3 % zeigten sich multiple Läsionen. Eine diffuse Milzdurchsetzung mit echoreichen Läsionen kam bei malignen Tumoren nicht vor. Solitäre Milzläsionen waren zu 65,6 % benigner Art, multipel vorliegende Herde zu 57,1 % benigner Dignität und diffus vorliegende Herde zu 100 % benigne (siehe Abb. 22, S. 44). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen dem Befallsmuster eines Milztumors und dessen Dignität ($p = 1,00$; *Exakter Test nach Fisher*).

Milzgröße Zu denen in der B-Bild Sonographie erhobenen Daten gehört auch die Milzgröße. Es wurde der Längs- und Querdurchmesser (in cm) gemessen. Abbildung 23 auf Seite 45 veranschaulicht die gemessenen Durchmesser in Bezug auf die Dignität der Läsionen.

Der *Längsdurchmesser* der Milz bei benignen Läsionen war durchschnittlich 12,7 cm und damit im Durchschnitt größer als bei einer Milz mit malignen Läsionen. Beim Längsdurchmesser zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Dignität ($p = 0,54$; *Mann-Whitney-U-Test*).

Der *Querdurchmesser* einer Milz mit benignen Läsionen lag im Durchschnitt bei 5,6 cm. Bei einer Milz mit malignen Läsionen war der Querdurchmesser im Durchschnitt kleiner und lag bei 4,7 cm. Der Querdurchmesser einer Milz mit malignen Läsionen war signifikant kleiner als bei einer Milz mit benignen Läsionen ($p = 0,004$; *Mann-Whitney-U-Test*).

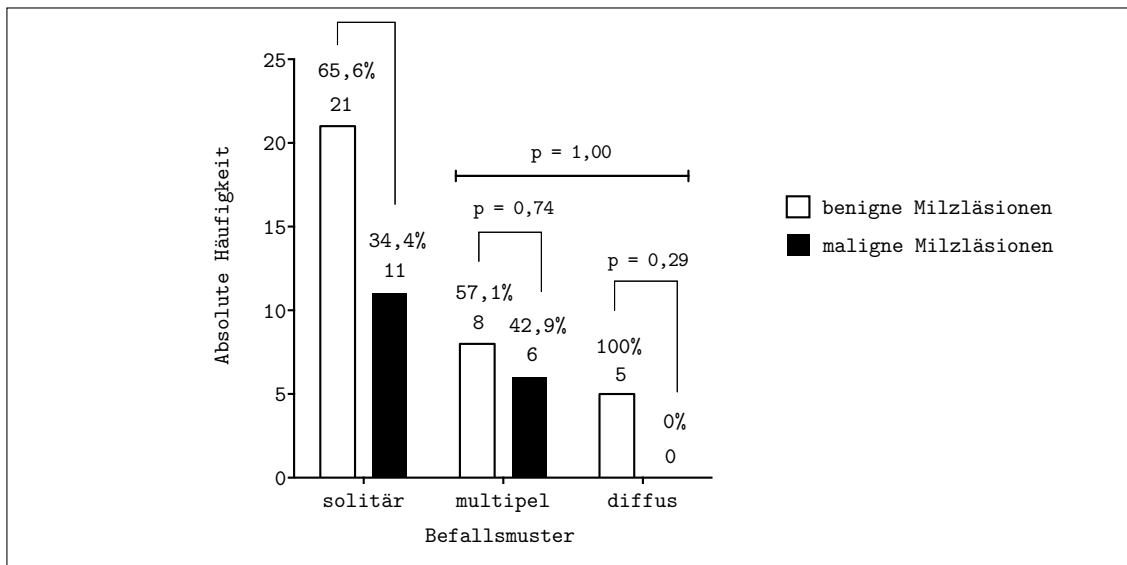


Abbildung 22: Befallsmuster von $n = 51$ echoreichen Milzherden im Studienkollektiv. Darstellung in einem Säulendiagramm. Die unterschiedlichen Dignitäten sind farblich hervorgehoben. Angabe in absoluten Werten. Die prozentualen Angaben beziehen sich auf die Dignität je einer Kategorie. Die Signifikanztestung erfolgte auf solitäre Läsionen versus nicht solitäre Läsionen. Mit einem p-Wert von $p = 1,00$ zeigte sich keine Korrelation (*Exakter Test nach Fisher*).

Die *Milzfläche* war bei malignen Milzläsionen signifikant kleiner ($p < 0,02$; *Mann-Whitney-U-Test*) als bei benignen Milzläsionen. Eine Milz mit benignen Milzläsionen war im Durchschnitt $73,6 \text{ cm}^2$ groß. Bei malignen Milzläsionen war die Milzfläche im Durchschnitt $54,6 \text{ cm}^2$ groß.

Echotextur der Läsion im B-Bild Benigne Läsionen wiesen in 85,3% im B-Bild eine homogene Echotextur auf. In nur 14,7% zeigten benigne Milzläsionen eine inhomogene Echotextur. Maligne Milztumore waren in 52,9% homogen und in 47,1% inhomogen. Läsionen, die im B-Bild eine homogene Echotextur aufwiesen, waren zu 76,3% ($n = 29$) benigne und zu 23,7% ($n = 9$) maligne. Die Läsionen, die inhomogen erschienen, waren zu 38,5% ($n = 5$) benigne und zu 61,5% ($n = 8$) maligne (Abb. 24, S. 46). Mit einem p-Wert von $p = 0,02$ (OR 5,2; KI 1,3 - 19,8; *Exakter Test nach Fisher*) besteht ein signifikanter Unterschied der Homogenität der Läsionen im B-Bild bezüglich der Dignität.

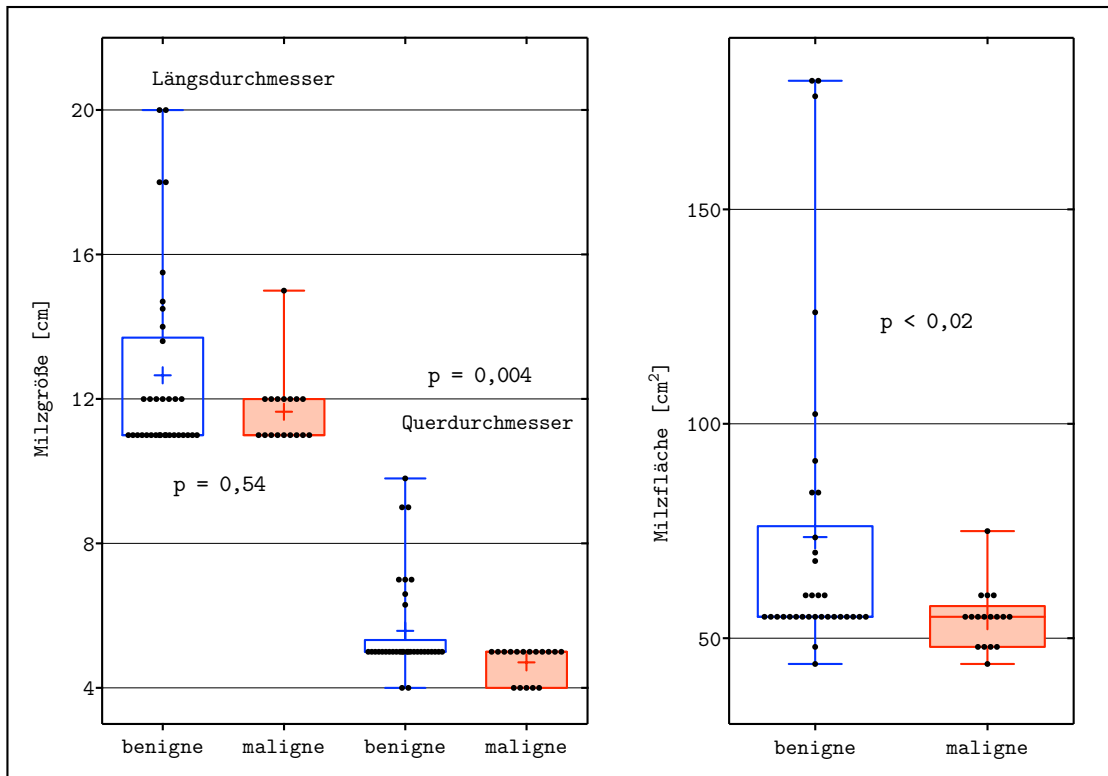


Abbildung 23: Vergleich der Milzgröße bei $n = 51$ echoreichen Milzläsionen im Studienkollektiv bezogen auf deren Dignität. In der linken Graphik ist der Längs- und Querdurchmesser in je zwei *Boxplots* dargestellt. Die rechte Graphik zeigt die Milzfläche. Die Box entspricht den beiden mittleren Quartilen. Der Mittelwert ist durch ein Pluszeichen angegeben. Der Querstrich in der Box entspricht dem Medianwert. Die Antennen (*Whisker*) umfassen die Maximalwerte. Die Messwerte sind durch Punkte abgebildet.

Längsdurchmesser ($p = 0,54$; *Mann-Whitney-U-Test*)

benigne: Mittelwert 12,7 cm; Median 11 cm; *Range* 11 - 20 cm; *SD* 2,7 cm.

maligne: Mittelwert 11,7 cm; Median 11 cm; *Range* 11 - 15 cm; *SD* 1,0 cm.

Querdurchmesser ($p = 0,004$; *Mann-Whitney-U-Test*)

benigne: Mittelwert 5,6 cm; Median 5 cm; *Range* 4 - 9,8 cm; *SD* 1,4 cm.

maligne: Mittelwert 4,7 cm; Median 5 cm; *Range* 4 - 5 cm; *SD* 0,5 cm.

Milzfläche ($p < 0,02$; *Mann-Whitney-U-Test*)

benigne: Mittelwert 73,6 cm²; Median 55,0 cm²; *Range* 44,0 - 180,0 cm²; *SD* 37,1 cm².

maligne: Mittelwert 54,6 cm²; Median 55,0 cm²; *Range* 44,0 - 75,0 cm²; *SD* 7,0 cm².

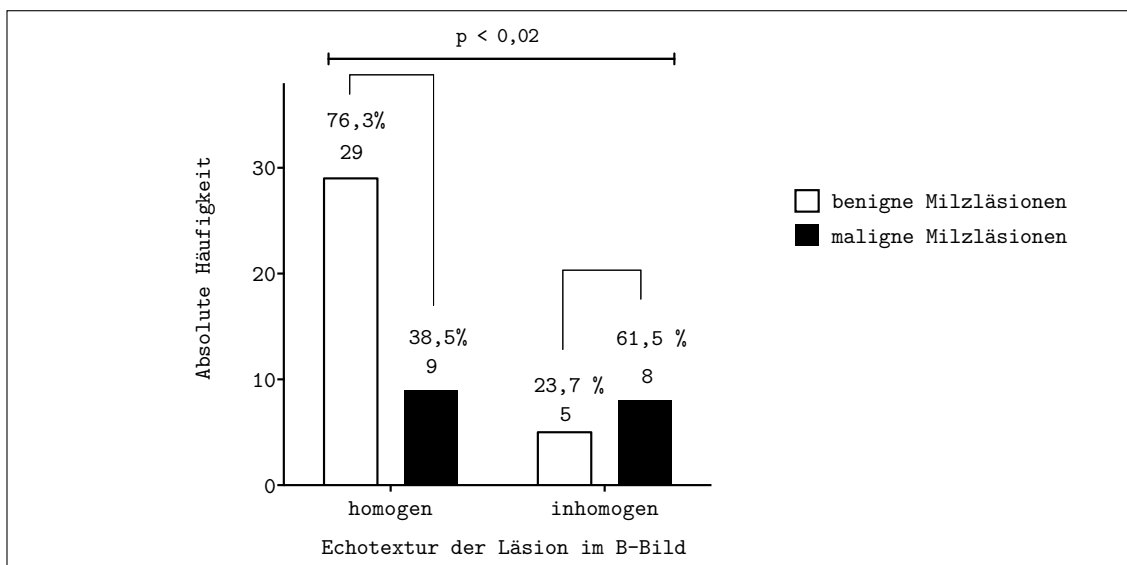


Abbildung 24: Echotextur im B-Bild bei $n = 51$ benignen und malignen echoreichen Milzläsionen im Studienkollektiv. Die Darstellung erfolgt in einem Säulendiagramm. Angaben in absoluter Häufigkeit. Die prozentuale Verteilung bezieht sich auf die Dignität je einer Kategorie. Es zeigte sich mit einem p-Wert von $p < 0,02$ (*Exakter Test nach Fisher*) ein signifikanter Unterschied der Homogenität der echoreichen Läsionen im B-Bild bezüglich der Dignität.

Die Tabellen 3 und 4 auf den Seiten 47 und 48 zeigen die Charakteristika der nominellen und kontinuierlichen Variablen der soziodemographische und B-Bild morphologischen Daten für das Studienkollektiv bei $n = 51$ echoreichen Milzherden.

Tabelle 3: Charakterisierung der nominellen soziodemographischen und B-Bild morphologischen Variablen bei $n = 51$ echoreichen Milzläsionen. Angabe der Werte in absoluter Häufigkeit mit Prozentzahlen in Klammern. Angabe von *Odds-ratio* mit Konfidenzintervallen und p-Werten. Bei mehr als zwei Ausprägungen wurden Unterkategorien gebildet, die p-Werte beziehen sich hier auf die angegebene Referenz.

Variable	maligne echoreiche Milzläsion (n=17)	benigne echoreiche Milzläsion (n=34)	OR (95% KI)	p-Wert
Referenzstandard				
Histologie	6 (42,9)	8 (57,1)	1,77 (0,50-6,33)	0,5075
Follow-up	11 (29,7)	26 (70,3)	0,56 (0,16-2,01)	
Geschlecht				
männlich	12 (48,0)	13 (52,0)	3,88 (1,11-13,56)	0,0399*
weiblich	5 (19,2)	21 (80,8)	0,25 (0,07-0,90)	
Grunderkrankung				
Inzidentalom	1 (6,3)	15 (93,8)	Referenz	0,0089**
nicht Inzidentalom	16 (45,7)	19 (54,3)	12,63 (1,5-106,4)	
mal.carc.GE	12 (57,1)	9 (42,9)	20,0 (2,2-180,8)	0,0016**
mal.haem.GE	4 (28,6)	10 (71,4)	6,0 (0,6-61,9)	0,1571
Tumorbegrenzung				
glatt	12 (32,4)	25 (67,6)	0,86 (0,24-3,15)	1,0000
unscharf	5 (35,7)	9 (64,3)	1,16 (0,31-4,21)	
Befallsmuster				
solitär	11 (34,4)	21 (65,6)	Referenz	1,0000
nicht solitär	6 (31,6)	13 (68,4)	1,14 (0,34-3,81)	
multipel	6 (42,9)	8 (57,1)	1,43 (0,39-5,18)	0,7416
diffus	0 (0)	5 (100,0)	0,17 (0,01-3,36)	0,2947
Echotextur B-Bild				
homogen	9 (23,7)	29 (76,3)	0,19 (0,05-0,74)	0,0188*
inhomogen	8 (61,5)	5 (38,5)	5,16 (1,34-19,79)	

* = signifikant; ** = sehr signifikant; mal.carc.GE = maligne karzinomatöse Grunderkrankung; mal.haem.GE = maligne hämatologische Grunderkrankung; n = Fallzahl; OR = *Odds Ratio*; KI = Konfidenzintervall; p-Wert (*probability*)

Tabelle 4: Charakterisierung der kontinuierlichen soziodemographischen und B-Bild morphologischen Variablen für n = 51 echoreiche Milzherde. Angabe der Werte in absoluter Häufigkeit mit Prozentzahlen in Klammern.

Variable	Mittelwert maligner echoreicher Milzläsio- nen (n=17)	Mittelwert benigner echoreicher Milzläsion (n=34)	Range (cm)	p-Wert
Alter				
bei Erstdiagnose (Jahre)	65,5	61,6	25 - 84	0,3797
Milzgröße				
Milzfläche (cm ²)	54,8	73,6	44,0 - 180,0	0,0186*
Längsdurchmesser (cm)	11,7	12,7	11,0 - 20,0	0,5410
Querdurchmesser (cm)	4,7	5,6	4,0 - 9,8	0,0044**
Tumorgroße				
Durchmesser (cm)	2,9	2,5	1,0 - 10,0	0,2068

* = signifikant; ** = sehr signifikant; Inzidentalom = zufällig entdeckter Milztumor; mal.carc.GE = maligne karzinomatöse Grunderkrankung; mal.haem.GE = maligne hämatologische Grunderkrankung; n = Fallzahl; OR = *Odds Ratio*; KI = Konfidenzintervall; p-Wert (*probability*)

5.5 Auswertung der kontrastmittelspezifischen Daten

Ziel dieser Studie war es unter Anderem, den Stellenwert der kontrastmittelunterstützten Sonographie zur Dignitätseinschätzung echoreicher Milzläsionen zu evaluieren. Hierzu erfolgte eine quantitative Messung des Kontrastmittelenhancements echoreicher Milzläsionen.

5.5.1 Auswertung der Kontrastmittelmorphologie bei n = 51 echoreichen Milzherden

5.5.1.1 Deskriptive Statistiken Die Tabelle 5 auf Seite 49 zeigt die gemessenen Werte für die Morphologie des Kontrastmittelenhancements (homogen/inhomogen). Die Abbildung 25 auf Seite 50 zeigt diese Daten graphisch in *Boxplots* aufbereitet. Die Einzelwerte können den Tabellen 10, 11 und 12 im Anhang dieser Dissertation entnommen werden.

5.5.1.2 Test auf Unterschied bezüglich der Kontrastmittelmorphologie und der Dignitäten maligne *versus* benigne in den 7 untersuchten Zeitintervallen Eine Signifikanztestung erfolgte mit dem *Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test*. Die Nullhypothese (H₀) lautete: Die Kontrastmittelmorphologie und damit die *SD-Werte der Helligkeitsverteilung* sind in den Gruppen benigne und maligne gleich. Mithilfe des gemischten Modells wurde der Verlauf über die Zeit berücksichtigt. Hierzu wurden unterschiedliche *Intercepts* in Abhängigkeit vom Messintervall

Tabelle 5: Messwerte zur Morphologie des Kontrastmittelenhancements bei $n = 51$ Patienten mit einem echoreichen Milzherd. Die gemessenen Werte entsprechen der Standardabweichung der Helligkeitsverteilung innerhalb der echoreichen Läsion nach Kontrastmittelgabe und stehen damit für die Morphologie (Homogenität) der Kontrastmittelanreicherung. Es lag nicht bei allen Patienten zu jedem Zeitintervall geeignetes Bildmaterial vor.

Kontrastmittelmorphologie der Läsion	Dignität der Läsion	n	Min	\bar{x}	\tilde{x}	Max	SD	#
im Zeitintervall 1 (0 - 15 s)	gesamt	13	0,4	1,0	1,0	1,7	0,4	38
	benigne	10	0,4	1,0	1,0	1,7	0,4	24
	maligne	3	0,8	0,9	0,8	1,1	0,2	14
im Zeitintervall 2 (16 - 30 s)	gesamt	27	0,3	0,9	0,9	1,5	0,3	24
	benigne	16	0,3	0,9	0,9	1,5	0,3	18
	maligne	11	0,6	0,9	0,9	1,2	0,2	6
im Zeitintervall 3 (31 - 60 s)	gesamt	33	0,3	1,0	1,0	2,7	0,4	18
	benigne	23	0,3	1,0	1,0	1,7	0,3	11
	maligne	10	0,4	1,1	1,0	2,7	0,7	7
im Zeitintervall 4 (61 - 120 s)	gesamt	35	0,3	0,9	0,9	1,6	3,0	16
	benigne	23	0,3	0,9	0,9	1,6	0,3	11
	maligne	12	0,5	0,9	0,9	0,3	0,2	5
im Zeitintervall 5 (121 - 180 s)	gesamt	36	0,0	0,8	0,8	1,2	0,3	15
	benigne	20	0,1	0,8	0,9	1,3	0,3	14
	maligne	16	0,2	0,7	0,8	1,2	0,3	1
im Zeitintervall 6 (181 - 240 s)	gesamt	16	0,1	0,7	0,7	1,3	0,3	35
	benigne	11	0,1	0,7	0,8	1,3	0,3	23
	maligne	5	0,4	0,6	0,7	0,8	0,2	12
im Zeitintervall 7 (241 - 300 s)	gesamt	13	0,5	0,9	1,0	1,4	0,3	38
	benigne	10	0,5	0,9	1,0	1,4	0,3	24
	maligne	3	0,5	0,8	0,6	1,4	0,5	14

n = Fallzahl; Min = kleinster Wert; \bar{x} = Mittelwert; \tilde{x} = Median; Max = größter Wert; SD = *standard deviation* = Standardabweichung; # = fehlende Daten

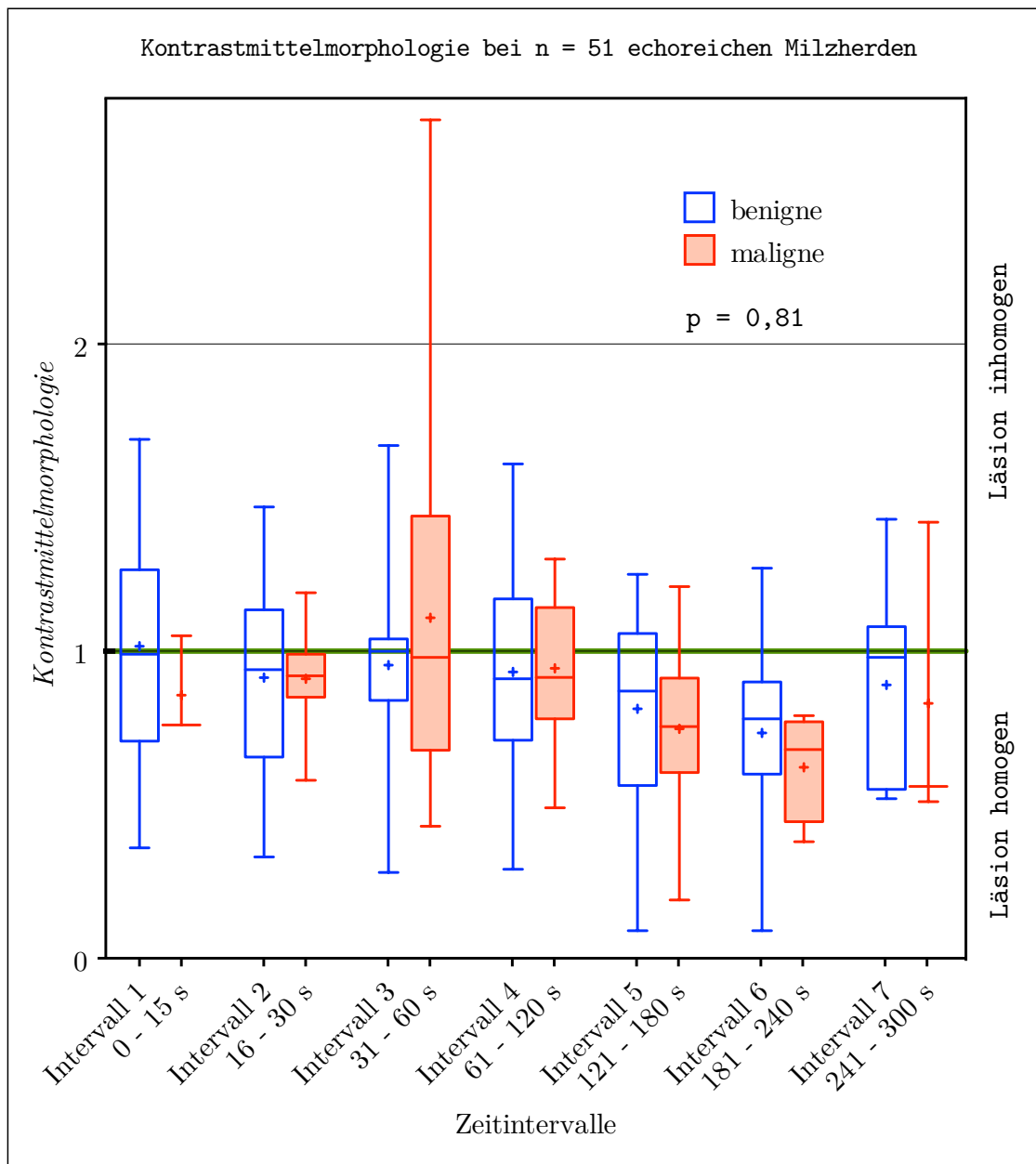


Abbildung 25: Kontrastmittelmorphologie bei n = 51 echoreichen Milzherden (Studienkollektiv). Die Darstellung erfolgt in 7 Zeitintervallen (x-Achse). Die Kontrastmittelmorphologie entspricht der Standardabweichung der Helligkeitswerte. Eine große Standardabweichung steht für einen inhomogenen Bereich und eine kleine Standardabweichung für einen homogenen Bereich. Auf der y-Achse wird die Homogenität der Läsionen im Verhältnis zum umliegenden Milzgewebe angegeben. Medianwerte < 1 bedeuten, dass die Läsion im Vergleich zum Referenzbereich inhomogener erscheint. Die Box entspricht den beiden mittleren Quartilen. Der Medianwert ist durch einen Querstrich in der Box angegeben. Der Mittelwert wird durch ein Pluszeichen angegeben. Die Antennen (*Whisker*) umfassen die Grenzwerte. Blau = benigne. Rot = maligne. Die grüne Linie ($y=1$) trennt die homogenen von den inhomogenen Läsionen. Ein signifikanter Unterschied zwischen der Dignität der Läsionen und der Kontrastmittelmorphologie konnte nicht gezeigt werden ($p=0,81$; *Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test* und gemischtes Modell).

geschätzt. Mit einem p-Wert von $p=0,81$ bestand kein signifikanter Unterschied bezüglich der Kontrastmittelmorphologie der Läsionen und deren Dignität.

5.5.2 Auswertung der Kontrastmittelintensität bei $n=51$ echoreichen Milzherden

5.5.2.1 Deskriptive Statistiken Ergänzend zur Morphologie der Kontrastmittelverteilung wurde in dieser Arbeit auch die Intensität der Kontrastmittelanreicherung gemessen. Die Tabelle 6 auf Seite 51 zeigt die hierbei gemessenen Werte mit deren qualitativen Verteilung. Die Daten sind getrennt nach Dignität und Messzeitpunkt angegeben. Die Einzelwerte können analog zu den Homogenitätswerten den Tabellen 10, 11 und 12 im Anhang dieser Dissertation entnommen werden.

Tabelle 6: Messwerte zur Intensität des Kontrastmittelenhancements bei $n=51$ Patienten mit einem echoreichen Milzherd. Angegeben ist der Medianwert der *Ratios* aus der Helligkeitsverteilung der Läsion mit der Helligkeitsverteilung der Referenzläsion für die benignen und malignen Läsionen. Es lag nicht bei allen Patienten zu jedem Zeitintervall geeignetes Bildmaterial vor.

Intensität des Kontrastmittelenhancements der Läsion	Dignität der Läsion	n	Min	\bar{x}	\tilde{x}	Max	SD	#
im Zeitintervall (0 - 15 s)	gesamt	13	0,3	0,8	0,6	1,7	0,5	38
	benigne	10	0,3	0,9	0,8	1,7	0,5	24
	maligne	3	0,4	0,6	0,6	0,7	0,1	14
im Zeitintervall (16 - 30 s)	gesamt	27	0,1	0,7	0,6	1,8	0,3	24
	benigne	16	0,1	0,7	0,6	1,8	0,4	18
	maligne	11	0,5	0,7	0,6	1,0	0,2	6
im Zeitintervall (31 - 60 s)	gesamt	33	0,2	0,7	0,6	1,6	0,3	18
	benigne	23	0,2	0,7	0,7	1,6	0,3	11
	maligne	10	0,4	0,7	0,7	0,9	0,2	7
im Zeitintervall (61 - 120 s)	gesamt	35	0,1	0,7	0,6	1,8	0,4	16
	benigne	23	0,1	0,8	0,7	1,8	0,4	11
	maligne	12	0,3	0,5	0,5	0,9	1,8	5
im Zeitintervall (121 - 180 s)	gesamt	36	0,2	0,6	0,6	1,2	0,3	15
	benigne	20	0,2	0,7	0,8	1,2	0,3	14
	maligne	16	0,2	0,5	0,5	1,0	0,2	1
im Zeitintervall (181 - 240 s)	gesamt	16	0,1	0,6	0,5	1,0	0,3	35
	benigne	11	0,1	0,6	0,7	1,0	0,3	23
	maligne	5	0,3	0,5	0,4	1,0	0,3	12
im Zeitintervall (241 - 300 s)	gesamt	13	0,3	0,7	0,6	1,6	0,4	38
	benigne	10	0,3	0,8	0,6	1,6	0,4	24
	maligne	3	0,3	0,5	0,3	0,9	0,3	14

n = Fallzahl, Min = kleinster Wert; \bar{x} = Mittelwert; \tilde{x} = Median; Max = größter Wert; SD = *standard deviation* = Standardabweichung; # = fehlende Daten

Zur besseren Veranschaulichung sind die Daten in Abbildung 26 auf Seite 53 ergänzend durch *Boxplots* dargestellt. Die gemessenen Helligkeitswerte waren bei den malignen Läsionen bis auf das Zeitfenster von 31 bis 60 Sekunden (3. Zeitintervall) durchweg geringer. Um den Unterschied des Kontrastmittelenhancements benigner und maligner Milzherde nochmals hervorzuheben, wurde in Abbildung 27 auf Seite

54 eine andere Darstellungsform gewählt und die Skalierung der y-Achse entsprechend angepasst.

5.5.2.2 Test auf Unterschied bezüglich der Kontrastmittelintensität und den Dignitäten maligne *versus* benigne in den untersuchten 7 Zeitintervallen bei n = 51 echoreichen Milzherden Ein Vergleich der Helligkeitswerte zeigte, dass sowohl die benignen als auch die malignen Milzläsionen im Vergleich zum umliegenden Milzgewebe im Mittel ein Hypoenhancement aufwiesen. Die Medianwerte der malignen Milzläsionen sind bis auf Zeitintervall 2 und 3 kleiner als die Medianwerte benigner Milzläsionen. Siehe hierzu die Abbildung 27 auf der Seite 54. Maligne Milzläsionen zeigten damit ein stärkeres Hypoenhancement als benigne Läsionen. Eine Signifikanztestung erfolgte durch den *Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test*. Die Nullhypothese (H_0) lautete: Die Helligkeitswerte (RE-Parameter) sind in den Gruppen benigne und maligne gleich. Mithilfe des gemischten Modells wird die zeitabhängige Komponente berücksichtigt. Hierzu wurden unterschiedliche *Intercepts* in Abhängigkeit vom Messintervall (1 - 7) geschätzt. Auch nach Adjustierung für multiples Testen ergab sich mit einem p-Wert von $p = 0,001$ ein hochsignifikanter Unterschied bezüglich des Kontrastmittelenhancements benigner und maligner Milzläsionen.

5.5.2.3 Iso- und Hyperenhancement als Benignitätskriterien In keinem Zeitintervall zeigte sich bei einer malignen Milzläsion ein Hyperenhancement. Auch ein Isoenhancement war nur bei drei malignen Milzläsionen zu beobachten (siehe hierzu die Boxplots in Abbildung 26 auf Seite 53). Ein Iso- oder Hyperenhancement kommt im Vergleich zu einem Hypoenhancement hochsignifikant (*Exakter Test nach Fisher*) häufiger bei einer benignen Milzläsion vor ($p = 0,0004$). Die Abbildung 28 auf Seite 55 zeigt das Kontrastmittelenhancement von 173 Zeitintervallen. Die Tabelle 7 auf Seite 56 zeigt die statistische Auswertung.

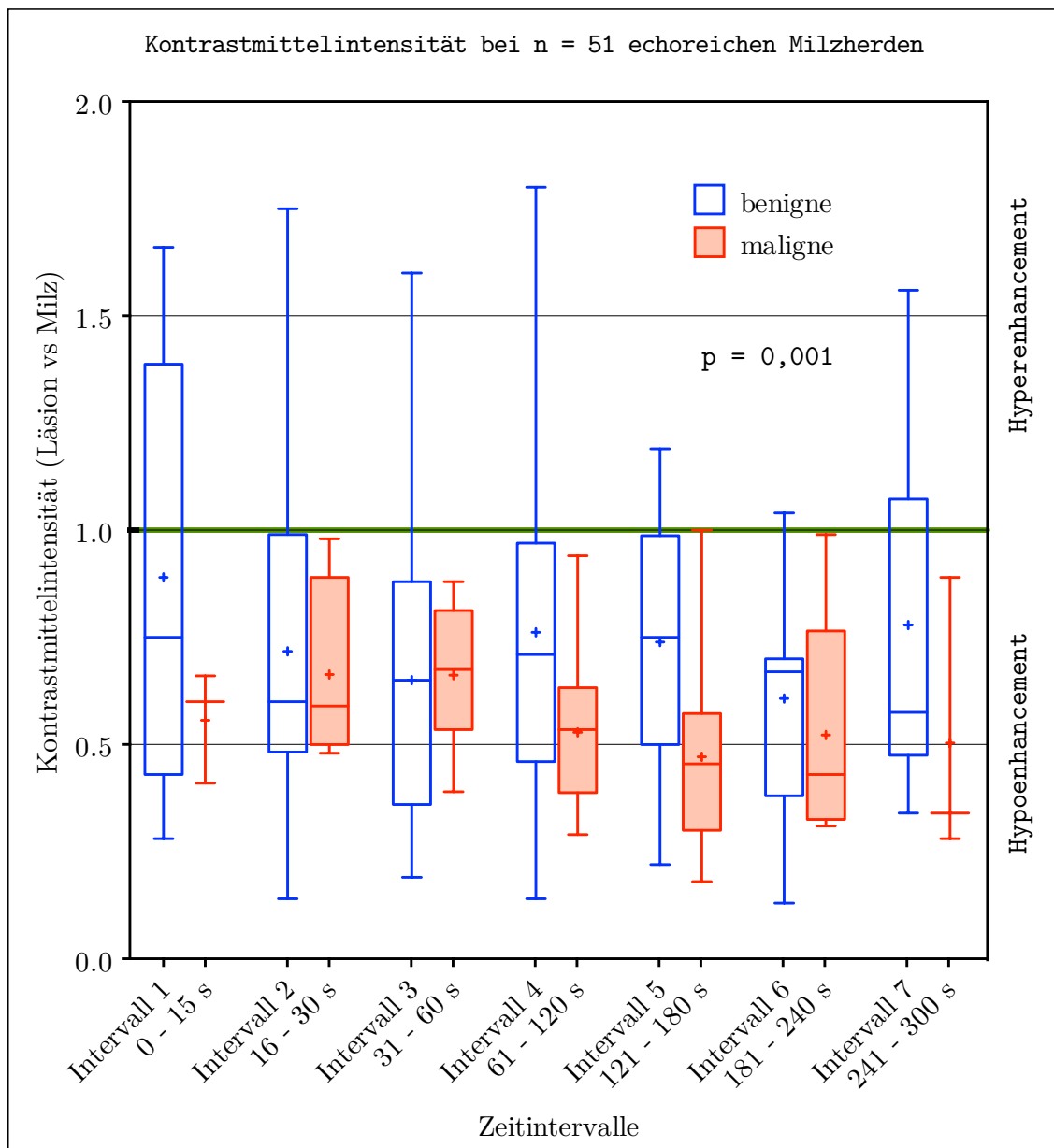


Abbildung 26: Kontrastmittelintensität bei n = 51 echoreichen Milzherden. Die Darstellung erfolgt in 7 Zeitintervallen nach Kontrastmittelgabe (x-Achse). Blaue *Boxplots* = benigne Läsionen. Rote *Boxplots* = maligne Läsionen. Auf der y-Achse wird die Kontrastmittelintensität im Verhältnis zum umliegenden Milzgewebe angegeben. Die Abbildung zeigt eine im Durchschnitt geringere Kontrastmittelaufnahme maligner Milzherde. Im *Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test* mit Berücksichtigung der Zeitintervalle durch das *gemischte Modell* wird ein signifikanter Unterschied ($p = 0,001$) bestätigt. Die grüne Linie ($y = 1$) zeigt die Grenze zwischen einem Hypo- und einem Hyperenhancement der Läsionen im Vergleich zum umliegenden Milzgewebe. Die Box entspricht den beiden mittleren Quartilen. Der Medianwert wird durch einen Querstrich angegeben. Die Mittelwerte sind durch ein Pluszeichen gekennzeichnet. Die Antennen (*Whisker*) umfassen die Maximalwerte.

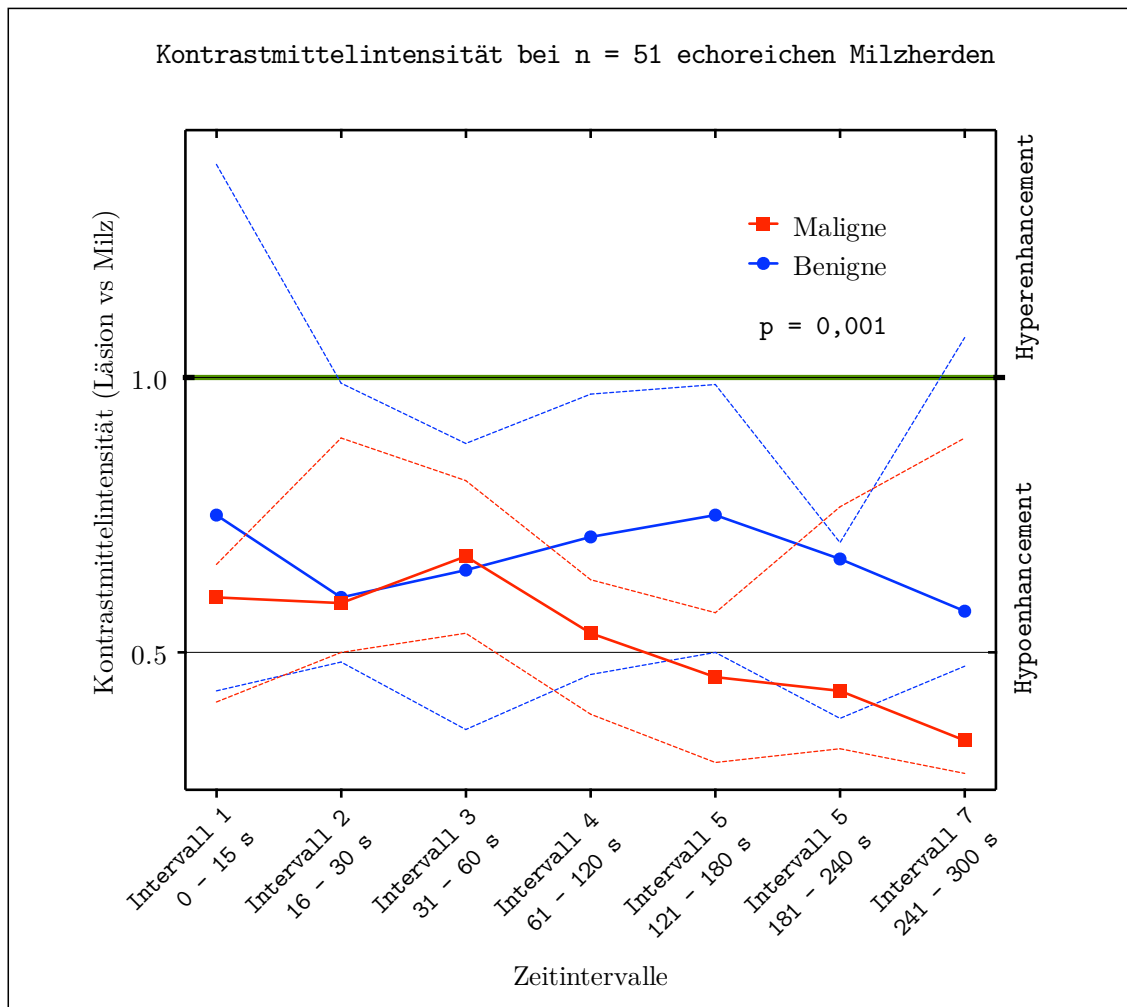


Abbildung 27: Intensität der Kontrastmittelaufnahme bei n=51 echoreichen Milzherden. Die Darstellung erfolgt in 7 Zeitintervallen nach Kontrastmittelverabreichung (x-Achse). Auf der y-Achse ist die Kontrastmittelintensität als Helligkeitswerte der Läsionen im Verhältnis zum umliegenden Milzgewebe abgebildet. Um die unterschiedliche Kontrastmittelaufnahme benigner (blaue Kurve) und maligner (rote Kurve) Läsionen nach Verabreichung eines Ultraschallkontrastmittels in einem Zeitraum von 0 bis 300s zu veranschaulichen, erfolgt die Darstellung in dieser Abbildung nochmals in einem Kurvendiagramm. Die gepunkteten Linien entsprechen der 25-75% Perzentile. Die gemessene Kontrastmittelaufnahme war bei den malignen Läsionen bis auf das Zeitfenster von 31 bis 60 Sekunden geringer als bei den benignen Läsionen. Im *Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test* mit Berücksichtigung der Zeitintervalle durch das *gemischte Modell* wird ein signifikanter Unterschied ($p=0,001$) bestätigt. Die grüne Linie zeigt die Grenze zwischen einem hypoechogenen (Median < 1) und hyperechogenen (Median > 1) *Enhancement* der Läsionen im Vergleich zum umliegenden Milzgewebe.

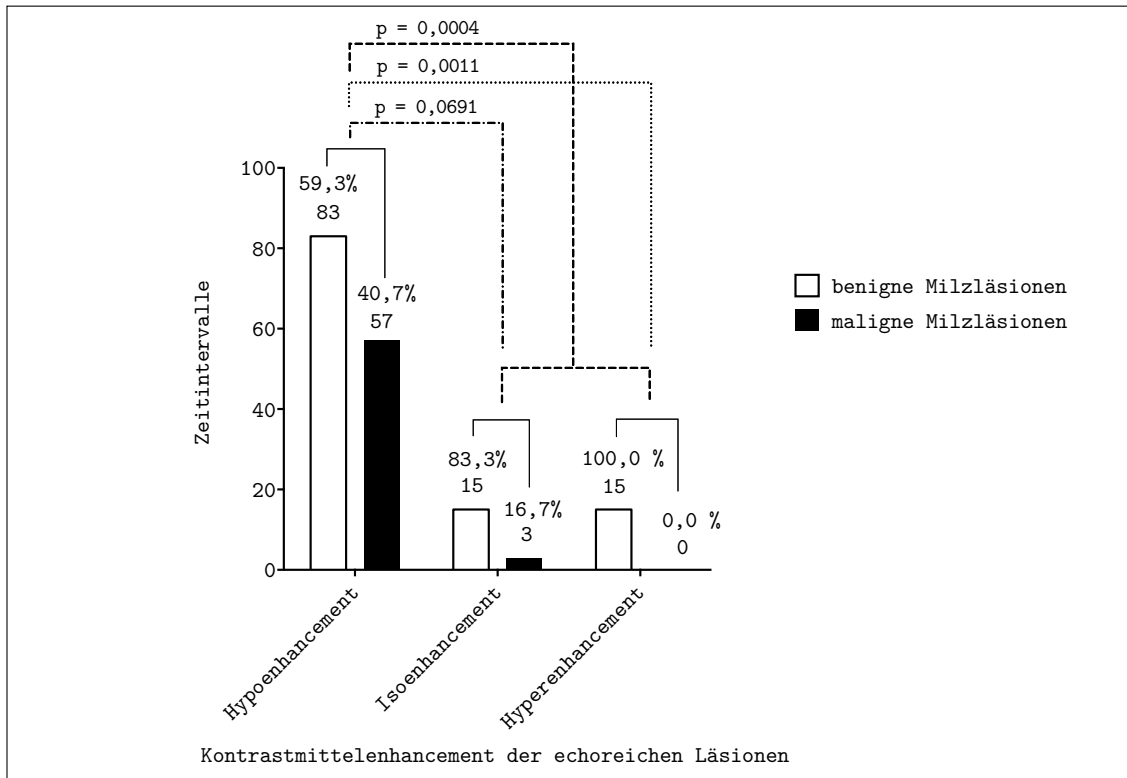


Abbildung 28: Kontrastmittelenhancement bei $n = 51$ echoreichen Milzherden. Auf der x-Achse ist das Kontrastmittelenhancement der echoreichen Läsionen in 3 Kategorien dargestellt (Hypo-, Iso-, und Hyperenhancement). Auf der y-Achse ist die hierbei gemessene Anzahl an Zeitintervalle angegeben. Nicht bei jeder echoreichen Läsion lag bei allen Zeitintervallen geeignetes Bildmaterial vor. Insgesamt konnten dadurch nur 173 von möglichen 357 Zeitintervallen ($357 = 51 \text{ [Läsionen]} \cdot 7 \text{ [Intervalle]}$) analysiert werden. Die Darstellung erfolgt in einem Säulendiagramm. Es sind die absoluten Häufigkeiten angegeben. Die Prozentzahlen beziehen sich jeweils auf eine Kategorie. Die p-Werte wurden durch den *Exakter Test nach Fisher* zwischen je zwei Kategorien ermittelt. Als Referenz galt jeweils ein Hypoenhancement.

Tabelle 7: Vergleich des Kontrastmittelenhancements bei $n=51$ echoreichen Milzherden. Das Kontrastmittelenhancement wurde hierbei in Hypoenhancement und kein Hypoenhancement eingeteilt. Alle gemessenen *Helligkeitsratios* von 0 bis 0,95 wurden als Hypoenhancement gewertet und dementsprechend alle *Helligkeitsratios* größer 0,95 als kein Hypoenhancement eingestuft. Die Gruppe kein Hypoenhancement wurde nochmal in ein Iso- (0,95-1,05) und ein Hyperenhancement ($> 1,05$) unterteilt. Die Signifikanzwerte sind in der Tabelle angegeben. Als Referenz gilt immer das Hypoenhancement. Die Signifikanztestung erfolgte mit dem *Exakter-Test nach Fisher*.

Kontrastmittelenhancement	Zeitintervalle maligner echoreicher Milzläsionen	Zeitintervalle benigner echoreicher Milzläsionen	OR (95% KI)	p-Wert
Hypoenhancement	57	83	Referenz	0,0004***
kein Hypoenhancement	3	30	0,15 (0,04-0,50)	
Isoenhancement	3	15	0,29 (0,08-1,05)	0,0691
Hyperenhancement	0	15	0,05 (0,003-0,8)	0,0011**

* = signifikant; ** = sehr signifikant; *** = hoch signifikant; OR = *Odds Ratio*; KI = Konfidenzintervall; p-Wert = (*probability*)

5.6 Multivariate Regressionsanalyse

5.6.1 Volles logistisches Regressionsmodell

Zur Beurteilung der Aussagekraft der durch die Studie erhobenen Parameter zur Dignitätseinschätzung echoreicher Milzläsionen erfolgte eine multivariate Regressionsanalyse. Als unabhängige Variablen fließen in die Regressionsanalyse das Alter bei Erstdiagnose der Milzläsionen, das Geschlecht, das Vorliegen einer malignen Grunderkrankung, die Echotextur der Läsion im B-Bild, die Milzgröße als Fläche (Querdurchmesser multipliziert mit Längsdurchmesser), die Tumorbegrenzung im B-Bild, die Tumorgöße, die quantitativ gemessenen Werte der Kontrastmittelinintensität (RE-Parameter) und die quantitativ gemessenen Werte zur Morphologie der Kontrastmittelanreicherung (SD-Parameter) ein. Die Zielvariable war die Dignität. Aufgrund verschiedener Skalenniveaus wurde das binominale logistische Regressionsverfahren gewählt. Die Messwerte des Kontrastmittelenhancements (KUS-Morphologie [*SD*] und KUS-Intensität [*RE*]) wurden als Median aller verfügbaren Werte pro Patient in die Analyse einbezogen. Das Ergebnis der logistischen Regression ist in der Tabelle 8 auf Seite 57 dargestellt. Bei Anwendung des vollen logistischen Regressionsmodells stellte sich keine der unabhängigen Variablen als aussagekräftiger Parameter zur Vorhersage der Dignität heraus.

Tabelle 8: Volles logistisches Regressionsmodell zur Analyse prognostisch relevanter Faktoren bei $n = 51$ echoreichen Milzherden. Die Dignität gilt als abhängige Variable. Die Faktoren der Kontrastmittelmorphologie und der Kontrastmittelintensität gehen als Medianwerte aller Zeitintervalle in das Modell ein. In diesem Modell wird der zeitabhängige Verlauf der Kontrastmittelsonographie nicht berücksichtigt. Im vollen logistischen Regressionsmodell zeigte sich keiner der Faktoren als signifikant.

Unabhängige Variable		OR (95%KI)	p-Wert
Alter		1,05 (0,97;1,14)	0,22
Geschlecht	männlich	Referenz	0,39
	weiblich	0,45 (0,07;2,78)	
Grunderkrankung			0,32
	Inzidentalom	Referenz	0,36
	mal.carc.GE	3,5 (0,23;52,24)	
	mal.haem.GE	8,48 (0,51;139,76)	
Echotextur Läsion B-Bild			0,29
	homogen	Referenz	2,94 (0,4;21,44)
	inhomogen		
Milzfläche		0,89 (0,77;1,02)	0,09
Tumorbegrenzung			0,99
	glatt	Referenz	0,98 (0,13;7,46)
	unscharf		
Tumorgröße		0,88 (0,5;1,56)	0,66
KUS-Morphologie (SD)		20,82 (0,22;1956,42)	0,19
KUS-Intensität (RE)		0,03 (0;6,45)	0,20

* = signifikant; ** = sehr signifikant; OR = *Odds Ratio*; KI = Konfidenzintervall; p-Wert (*probability*); SD = *standard deviation* = Standardabweichung der Kontrastmittelhomogenität; RE = *relative enhancement* = relatives Kontrastmittelenhancement Läsion vs Milz

5.6.2 Schrittweise logistische Regression

Bei geringer Fallzahl und zu vielen unabhängigen Faktoren wurde ergänzend eine schrittweise logistische Regression durchgeführt. Bei diesem Verfahren werden schrittweise Einflussfaktoren in das Modell aufgenommen, mit dem Ziel, diejenigen Einflussfaktoren zu ermitteln, die am ehesten geeignet sind, die Dignität einer echoreichen Milzläsion vorherzusagen. Die schrittweise logistische Regression wurde nach den AIC-Kriterien (*Akaike information criterion*) durchgeführt, hierbei wird jede zusätzliche Variable, die in das Modell aufgenommen wird, mit einem Strafterm versehen. Dadurch werden nur Einflussfaktoren in das Modell aufgenommen, die eine signifikante Verbesserung der Vorhersagekraft des Modells bewirken. Durch das Verfahren der schrittweisen logistischen Regression kann eine geringe Fallzahl durch Reduktion der Einflussfaktoren relativ gesehen erhöht werden [49, 77].

Der *Output* ist in Tabelle 9 auf Seite 58 aufgeführt. Diejenigen Einflussfaktoren, die eine signifikante Verbesserung des Modells bewirkten und damit einen guten Prädiktor für die Dignität darstellen, waren das Geschlecht und die Homogenität der Echotextur im B-Bild. Bei Frauen lag die Chance, dass der Milzherd maligne war bei 0,2:1 im Verhältnis zu Männern. Bei einer im B-Bild inhomogenen Milzläsion war der Milzherd 7-mal so häufig maligne im Verhältnis zu einer im B-Bild homogen erscheinenden Läsion.

Tabelle 9: Schrittweise logistische Regression zur Analyse prognostisch relevanter Faktoren zur Dignitätseinschätzung bei $n = 51$ echoreichen Milzherden. Als abhängige Variable gilt die Dignität. In dieses Modell werden nur Faktoren berücksichtigt, die zu einer Verbesserung des Modells beitragen. Dadurch kann die Fallzahl relativ zur Anzahl der einfließenden Faktoren hoch gehalten werden. Als prognostisch signifikante Faktoren wurden in diesem Modell das Geschlecht und die Echotextur der Läsion im B-Bild bestätigt.

Unabhängige Variable	OR (95%KI)	p-Wert
Geschlecht		0.030*
männlich	Referenz	
weiblich	0,2 (0,04;0,86)	
Echotextur Läsion B-Bild		0.025*
homogen	reference	
inhomogen	6,78 (1,27;36,34)	
Milzfläche	0,91 (0,8;1,03)	0,130

* = signifikant; OR = *Odds Ratio*; KI = Konfidenzintervall; p-Wert (*probability*)

6 Diskussion

6.1 Ergebnisse

6.1.1 Wertigkeit soziodemographischer Daten zur Dignitätseinschätzung echoreicher Milzherde

In dieser Arbeit wurde unter anderem untersucht, in wie weit soziodemographische Faktoren wie das Alter, das Geschlecht oder Vorliegen einer malignen Erkrankung zur Dignitätseinschätzung einer echoreichen Milzläsion herangezogen werden können.

Patientenalter Es zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen dem Patientenalter und der Dignität der echoreichen Läsion ($p = 0,38$; *Mann-Whitney-U-Test*). Es muss allerdings berücksichtigt werden, dass es sich bei dem erhobenen Patientenalter um das Patientenalter bei Erstdiagnose der Läsion handelte. Die malignen Milzläsionen wurden primär im Rahmen von Staginguntersuchungen entdeckt, wohingegen die benignen Milzherde meist Zufallsbefunde waren. Patienten mit einer malignen Läsion waren in unserem Studienkollektiv im Vergleich zu Patienten mit einer benignen Läsion 3,9 Jahre älter.

Geschlecht Das weibliche Geschlecht war signifikant mit einer benignen Milzläsion assoziiert ($p < 0,04$; *Exakter Test nach Fisher*). Bei Frauen stellten sich 80 % der echoreichen Milzherde als benigne heraus, wohingegen bei Männern nur etwa die Hälfte der echoreichen Milzläsionen gutartig waren. Allerdings waren unter den Patienten mit einer malignen Grunderkrankung nur 37 % ($n = 16$) Frauen.

Grunderkrankung Hierbei zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen einer malignen Systemerkrankung und einem malignen Milzherd ($p < 0,01$; *Exakter Test nach Fisher*). War bei einem Patienten eine maligne Systemerkrankung bekannt, so war die Milzläsion 13-mal häufiger maligne. Allerdings führten die der Studie zugrundeliegenden Malignitätskriterien dazu, dass eine Läsion mit dem alternativen Referenzstandard (*Follow-up*-Untersuchungen) nur dann als maligne eingestuft werden konnte, wenn neben einer nachgewiesenen Größenprogredienz/-regredienz eine onkologische Tumorerkrankung vorlag. Dadurch waren zufällig im Ultraschall entdeckte Milzläsionen, bei denen keine histologische Sicherung erfolgte und keine maligne Tumorerkrankung bekannt war, definitionsgemäß als gutartig einzustufen. In unserem Studienkollektiv wurde ein zufällig im Ultraschall entdeckter Milzherd im Verlauf als maligne eingestuft. Bei diesem Patienten zeigte sich eine relevante Größenprogredienz und es wurde im Verlauf eine maligne Erkrankung diagnostiziert. In der Subgruppe des bevorzugten Referenzstandards waren sogar alle Inzidentalome benigne, womit die angewandten Malignitätskriterien bestätigt werden konnten. Al-

lerdings bei einer Fallzahl von $n = 16$. Warum die Grunderkrankung im logistischen Regressionsmodell im Vergleich zur Korrelationsanalyse mit dem *Exakter Test nach Fisher* nicht als relevanter Prognosefaktor identifiziert wurde, liegt am ehesten an zu vielen in das Modell einfließenden Faktoren bei einer zu geringen Fallzahl.

6.1.2 Wertigkeit B-Bild morphologischer Faktoren zur Dignitätseinschätzung echoreicher Milzherde

Ergänzend zu den soziodemographischen Daten wurden B-Bild morphologische Charakteristika bezüglich ihrer Assoziation zu malignen echoreichen Milzläsionen untersucht.

Tumorbegrenzung Die Begrenzung im B-Bild lies in unserer Arbeit keine Rückschlüsse auf die Dignität einer echoreichen Milzläsion zu ($p = 1,00$; *Exakter Test nach Fisher*). Eine glatte Tumorbegrenzung war bei benignen und malignen Milztumoren etwa gleich häufig vertreten und war mit über 70 % auch insgesamt am häufigsten vertreten.

Tumorgroße Auch bei der Tumorgroße zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Dignität echoreicher Milzherde ($p = 0,21$; *Mann-Whitney-U-Test*). Benigne Milzherde waren im Durchschnitt bei Erstdiagnose etwas kleiner (Delta 0,38 cm). Hierbei muss jedoch bedacht werden, dass die Größenangaben sich auf den Zeitpunkt der Erstdiagnose beziehen. Da es bei malignen Prozessen definitionsgemäß zu einer Größenprogredienz von mindestens 25 % gekommen war, fiel der Unterschied in den *Follow-up*-Untersuchungen mehr ins Gewicht.

Befallsmuster Mit einem p -Wert von $p = 1,00$ im *Exakter Test nach Fisher* war die Art des Milzbefalls ebenfalls keine gute Hilfestellung zur Dignitätseinschätzung. Eine maligne Dignität konnte bei solitär vorliegenden Läsionen etwa gleich häufig festgestellt werden wie bei multipel vorkommenden Läsionen. Bei diffusem Befall mit echoreichen Läsionen konnte bei keiner Läsion eine maligne Ursache nachgewiesen werden. Das ist allerdings am ehesten methodisch bedingt. Eine Voraussetzung zur Dignitätseinschätzung eines malignen Prozesses war ein Progress der echoreichen Läsion. Bei einem diffusem Befall lässt sich diese Größenprogredienz aber nur schlecht objektivieren, was in diesen Fällen zu einer Verschleierung der Malignität geführt haben könnte.

Milzgröße Die Annahme, dass bei einer Milz mit einer malignen Läsion der Durchmesser größer sei als bei einer Milz mit einer benignen Läsionen konnte nicht bestätigt werden. Beim Längsdurchmesser konnte keine Korrelation mit der Dignität ($p = 0,54$; *Mann-Whitney-U-Test*) festgestellt werden und der Querdurchmesser einer Milz mit malignen Läsionen war im Gegensatz zur Annahme eines größeren

Durchmessers mit einem Unterschied der Mittelwerte von 0,87 cm sogar signifikant kleiner ($p = 0,004$; *Mann-Whitney-U-Tests*). Ebenfalls war eine kleine Milzfläche signifikant mit einer malignen Milzläsion assoziiert ($p = 0,02$; *Mann-Whitney-U-Tests*).

Echotextur Die Homogenität der insgesamt echoreichen Läsionen wurde sowohl in der B-Bild Sonographie als auch nach Kontrastmittelgabe begutachtet. Als *in vivo* Referenz diente hierzu jeweils das umliegende Milzgewebe. Eine in der B-Bild Sonographie als inhomogen beschriebene Milzläsion war signifikant mit einer malignen Läsion assoziiert ($p < 0,02$; *Exakter Test nach Fisher*). In der B-Bild-Sonographie inhomogene Läsionen waren im Vergleich zu homogenen Läsionen 5-fach häufiger maligne. Die Echotextur wurde auch in der logistischen Regressionsanalyse als prognostisch relevant eingeschätzt ($p = 0,025$).

6.1.3 Diagnostischer Stellenwert der Kontrastmittelsonographie bei der Dignitätseinschätzung von echoreichen Milzherden (n = 51)

Ein vorrangiges Ziel dieser Arbeit war es neben B-Bild morphologischen und soziodemographischen Faktoren das Kontrastmittelverhalten echoreicher Milzläsionen zu analysieren.

In der Sonographie fokaler Leberherde ist die Kontrastmittelsonographie bereits ein etabliertes Verfahren [12]. Aufgrund der besonderen Gefäßversorgung der Leber kann bei der Kontrastmittelsonographie der Leber eine arterielle, eine portalvenöse und eine parenchymatöse Phase unterschieden werden. Die Milz wird im Gegensatz zur Leber nur über einen arteriellen Schenkel versorgt. In der Milz wird daher in der KUS nur eine arterielle und eine parenchymatöse Kontrastmittelfase unterschieden [81]. Eine Besonderheit des Milzparenchyms ist die sehr langanhaltende Kontrastierung des Milzgewebes nach Injektion von Ultraschallkontrastmittelbläschen [29]. Bei der Begutachtung des Kontrastmittelverhaltens echoreicher Milzläsionen wurde sowohl die Morphologie als auch die Intensität der Kontrastmittelaufnahme bewertet.

6.1.3.1 Stellenwert der Kontrastmittelmorphologie Auf die Detektion eines *Enhancement*-Musters, wie es oft in der Leber bei fokalen Läsionen beschrieben wird, musste in dieser Arbeit aufgrund der geringen Fallzahl verzichtet werden. Wir beschränkten uns daher auf die Einteilung in ein homogenes und ein inhomogenes Kontrastmittelenhancement. Gemessen wurde hierfür die Standardabweichung der Helligkeitswerte im Bereich der fokalen Läsion und diese mit der Standardabweichung der Helligkeitswerte eines Referenzbereiches verglichen. Hierbei zeigte sich dignitätsunabhängig eine gleichmäßigere Kontrastmittelverteilung der fokalen Läsio-

nen im Vergleich zum umliegende Milzparenchym. Einen signifikanten Unterschied bezüglich der Dignität der untersuchten Milzläsionen konnte bei der Analyse der Kontrastmittelmorphologie nicht gezeigt werden.

Das Kontrastmittelenhancement der Milz wird in der Literatur oft besonders in den frühen Kontrastmittelphasen als inhomogen beschrieben. Oft wird hier der Vergleich mit einem *Tigerfell* oder einem *Zebra* angeführt. Als Erklärung dient hierzu meist die charakteristische Vaskularisation der Milz mit ihrem offenen und geschlossenen Gefäßsystem und der dadurch unterschiedlich schnellen Anflutung des Kontrastmittelbläschen [42, 43, 81, 72].

Es kann postuliert werden, dass unabhängig der Entität einer fokalen Läsion dieses milzcharakteristische Vaskularisationsmuster bei fokalen Läsionen verändert ist und daher fokale Läsionen insgesamt nach Kontrastmittelgabe homogener erscheinen als umliegendes Milzgewebe. Unterstützt wird diese Annahme auch dadurch, dass maligne Läsionen nach Kontrastmittelgabe etwas homogener als benigne Läsionen erscheinen. Wobei benigne Läsionen, wie zum Beispiel Hamartome, dem ursprünglichen Milzparenchym ähnlicher sind als maligne Läsionen. Hamartome bestehen aus normalem Milzgewebe in unphysiologischer Zusammensetzung [1].

6.1.3.2 Stellenwert der Kontrastmittelintensität In früheren Studien konnte gezeigt werden, dass besonders echoreiche Milztumore unabhängig von deren Dignität zu einem Hypoenhancement in der Kontrastmittelsonographie neigen [75].

Die bisher meist verwendete Einteilung in ein Hypo-, Iso- und Hyperenhancement hilft hierbei oft nicht weiter. Um dennoch eine Quantifizierung zu ermöglichen, wurde in dieser Arbeit von dieser klassischen Einteilung Abstand genommen und das Kontrastmittelenhancement quantitativ bestimmt.

Die quantitativ gemessenen Helligkeitswerte der fokalen Läsionen nach Kontrastmittelgabe bestätigten die bisherigen Angaben aus der Literatur bezüglich eines Hypoenhancements echoreicher Milzherde unabhängig ihrer Dignität auch in unserem Kollektiv.

Durch die quantitative Analyse zeigte sich ein Unterschied bezüglich der Kontrastmittelaufnahme benigner und maligner Milzherde. So konnte bei malignen im Vergleich zu benignen Milzläsionen ein ausgeprägteres Hypoenhancement nachgewiesen werden. Dieser Unterschied in der Kontrastmittelaufnahme benigner und maligner Milzläsionen wurde statistisch als hoch signifikant gewertet ($p = 0,001$).

Eine Unterscheidung am Ultraschallmonitor während der Untersuchung ist ohne quantitative Messung allerdings nur eingeschränkt möglich. Weiterhin fehlen bisher geeignete *Cut-off*-Werte zur Differenzierung zwischen malignen und benignen Läsionen.

sionen mit Hilfe einer quantitativen Messung der Kontrastmittelaufnahme. Nur mit eindeutigen *Cut-off*-Werten könnte eine Dignitätseinteilung einer fokalen Milzläsion *live* am Ultraschallgerät durch quantitative Messung des Kontrastmittelverhaltens gelingen.

Es konnte aber gezeigt werden, dass ein Iso- oder Hyperenhancement in mindestens einem Zeitintervall hoch signifikant ($p = 0,0004$) für eine benigne Milzläsion steht. Bei malignen Milzherden wurde nur in drei Fällen ein Isoenhancement nachgewiesen. Ein Hyperenhancement kam sogar bei keiner einzigen malignen Läsion vor.

Eine Unterscheidung zwischen einem Hypo- und einem Hyperenhancement ist auch ohne quantitative Messung am Ultraschallgerät gut möglich und kann damit im klinischen Alltag eine gute Hilfestellung sein. Einschränkend muss hier allerdings bedacht werden, dass nur 12 der 34 benignen Milzläsionen (35,3 %) ein solches Iso- oder Hyperenhancement zeigten. Bei den genannten 12 Läsionen war ein solches Enhancement aber praktisch beweisend für eine benigne Läsion.

Warum fokale Milzherde unabhängig deren Dignität im Kontrastmittelultraschall eher zu einem Hypoenhancement neigen, könnte, wie auch schon bei der Kontrastmittelmorphologie beschrieben, ebenfalls am charakteristischen Kontrastmittelverhalten der Milz liegen. Forsberg *et al.* postulieren eine Aufnahme von Kontrastmittelbläschen durch das retikuloendotheliale System der Milz [29]. Hierdurch kommt es zu einer besonders intensiven und langanhaltenden Kontrastierung nach Gabe von Ultraschallkontrastmittel in der Milz [9]. Es kann postuliert werden, dass fokale Milzherde aufgrund einer anderen Gewebezusammensetzung nicht diesem milzspezifischen Kontrastmittelverhalten unterliegen. Benigne Läsionen wie zum Beispiel Hamartome/Splenome bestehen aus normalem Milzgewebe in unphysiologischer Zusammensetzung, wohingegen maligne Prozesse wie Metastasen einem anderen, milzfremden Gewebe entsprechen. Dies könnte ein Grund für die bei malignen Prozessen verminderte und verkürzte Kontrastmittelaufnahme sein.

6.2 Methoden

6.2.1 Datenerhebung

Der niedrigen Inzidenz fokaler Milzherde geschuldet, erfolgte die Datenerhebung zur Rekrutierung einer ausreichend großen Fallzahl über insgesamt 8 Jahre. Trotz des langen Studienzeitraums konnten die Untersuchungen am gleichen Ultraschallgerät erfolgen. Einzig bei den Schallköpfen und den Kontrastmittelprogrammen gab es Änderungen. Die zum großen Teil retrospektive Datenanalyse führte zu Einschrän-

kungen. Insbesondere bei der Analyse der Kontrastmittelsonographie wurden die Zeitintervalle retrospektiv festgelegt. Hierdurch stand nicht bei jedem Patienten zu jedem Zeitintervall geeignetes Bildmaterial zu Verfügung.

6.2.2 Referenzstandard

Bei hochgradigem Verdacht auf eine benigne Läsion und bei entsprechendem Patientenwillen musste auf eine histologische Sicherung aufgrund der Interventionsrisiken verzichtet werden. Dies führte zu zwei verschiedenen Referenzstandards. Der Anteil an histologisch gesicherten echoreichen Milzläsionen lag in unserer Studie bei 27,5 %. Bei den verbleibenden 72,5 % der echoreichen Läsionen wurde der alternative Referenzstandard mit bildgebenden *Follow-up*-Untersuchungen angewandt. Die hierbei zugrunde gelegten Malignitätskriterien ergaben eine weitere Fehlerquelle. Eine zufällig im Ultraschall entdeckte Läsion (Inzidentalom) bei einem Patienten ohne maligne Erkrankung wurde definitionsgemäß als benigne eingestuft. Es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass auch unter den Inzidentalomen maligne Läsionen zu finden waren. Relativierend muss hier angeführt werden, dass auch in der Subgruppe der histopathologisch befundeten Läsionen kein Inzidentalom als maligne eingestuft werden musste.

Für den alternativen Referenzstandard wurde eine minimale *Follow-up*-Zeit von 3 Monaten definiert. Der relativ kurze Zeitraum erschwerte die Feststellung einer signifikanten Größenprogredienz. Eine Beobachtungszeit von 6 oder sogar 12 Monaten wäre für weiterführende Studien zu bevorzugen. Mit einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von über 30 Monaten war jedoch insgesamt eine valide Beurteilung möglich.

Zu *Follow-up*-Untersuchungen wurde grundsätzlich die zuletzt erhobene Bildgebung herangezogen. Dadurch erfolgten jedoch nicht alle Untersuchungen mit dem gleichen bildgebenden Verfahren. Es muss davon ausgegangen werden, dass durch Messung in zwei verschiedenen Verfahren Messungenauigkeiten entstehen. Diese wurden jedoch aufgrund der damit verbundenen längeren Beobachtungszeit in Kauf genommen. Dennoch sollte in weiteren Studien immer das gleiche Verfahren zur Größenbestimmung eingesetzt werden.

Inwieweit die Größenprogredienz überhaupt ein guter Prädiktor zur Einschätzung der Dignität darstellt und damit zur Definition der Dignität herangezogen werden sollte, lässt sich anhand dieser Arbeit nicht validieren. Ein Vergleich mit den histologisch gesicherten Läsionen und deren Größenveränderung konnte nicht erfolgen. Der Grund hierfür lag in der Entnahmeart der Gewebeproben. Nur bei 20 % erfolgte die Probeentnahme durch eine Stanzbiopsie. Bei den restlichen 80 % wurde die Milz

durch eine Splenektomie entfernt oder die Histologie stammt von einer Obduktion. In beiden Fällen konnte damit keine weitere Größenbestimmung erfolgen.

6.2.3 Methodik zur Quantifizierung des Kontrastmittelenhancements

Für die Analyse der Kontrastmittelaufnahme fokaler echoreicher Milzläsionen wurde eine neue Methode entwickelt. Mit deren Hilfe war im Gegensatz zur bisher meist angewandten Praxis mit qualitativer Einschätzung des Untersuchers in ein Hypo-, Iso-, oder Hyperenhancement eine Aussage über die tatsächlich aufgenommene Kontrastmittelmenge möglich. Eine genaue Beschreibung dieser Methode befindet sich im Methodikteil.

Aufgrund der retrospektiven Analyse auf Basis von komprimiertem Bildmaterial und meist unterschiedlichen Geräteeinstellungen wurden die gemessenen Parameter ins Verhältnis zum umliegenden Milzgewebe gesetzt. Die dabei ermittelten relativen Helligkeitswerte sind weitestgehend unabhängig von der verwendeten Geräteeinstellung und der Bildqualität des archivierten Bildmaterials. Dennoch sollte bei weiterführenden prospektiven Studien das Bildmaterial für die Analyse in einem nativen Dateiformat (.raw) kompressionsfrei vorliegen.

Aufgrund der retrospektiven Festlegung der Zeitintervalle lag nicht zu jedem Zeitintervall für jeden Studienpatienten geeignetes Bildmaterial vor. Die Festlegung der Zeitintervalle sollte deshalb in weiterführenden Studien prospektiv erfolgen.

Eine noch genauere Erfassung der Kontrastmittelaufnahme wäre durch eine kontinuierliche Analyse der Helligkeitswerte gegeben. Hierzu müsste im Bereich der fokalen Läsion (*region of interest*) über einen Zeitraum von mindestens 300 Sekunden kontinuierlich eine Intensitätskurve abgeleitet werden. Diese könnte dann mit einem Referenzbereich verglichen werden. Ein Nachteil dieses Verfahrens ist jedoch die vermehrte Zerstörung der Ultraschallkontrastmittelbläschen durch die Ultraschallwellen, was zu einem methodisch bedingten Abfall der Kontrastmittelintensität über die Zeit führt.

Eine weitere Ungenauigkeit entstand durch die Verwendung zweier unterschiedlicher Kontrastmittelprogramme. Es ist davon auszugehen, dass es hierdurch zu Veränderungen der Darstellung der Kontrastmittelbläschen gekommen ist. Durch den Vergleich mit einem Referenzbereich konnte dieser Effekt weitestgehend minimiert werden.

Die Auswahl eines geeigneten Referenzbereichs war oft schwierig. Ein repräsentativer Bereich muss in gleicher Tiefe liegen und eine gleiche Größe wie die zu vergleichenden Region aufweisen. Die Abbildung 29 auf Seite 66 zeigt beispielhaft eine Läsion,

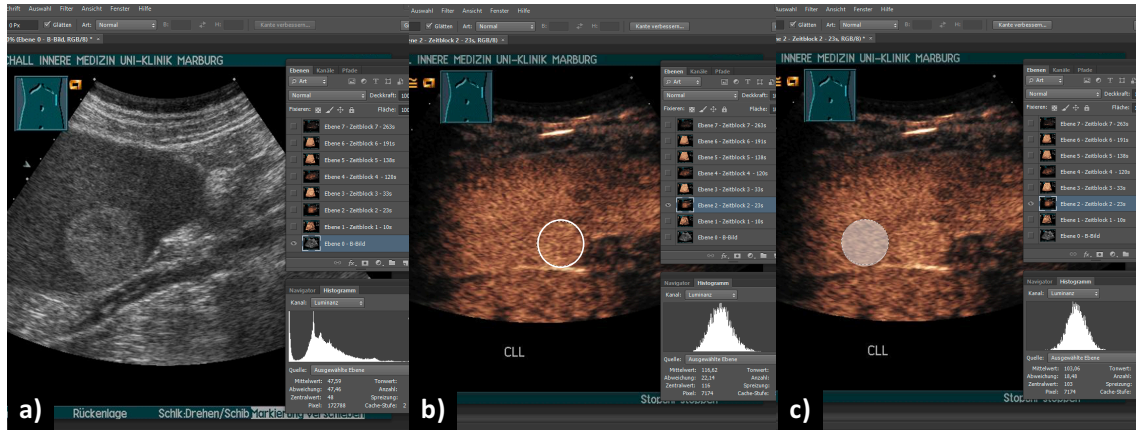


Abbildung 29: Beispielhafte Darstellung einer echoreichen Milzläsion mit Analyse der Kontrastmittelintensität und Auswahl eines geeigneten Referenzbereichs. **a)** B-Bild der Milz mit echoreicher Läsion **b)** KUS-Bild mit zu analysierender Läsion (weiß umrandet) **d)** KUS-Bild mit weiß hinterlegtem Referenzbereich. In diesem Beispiel konnte ein repräsentativer Referenzbereich ausgewählt werden. (KUS = Kontrastmittelunterstützte Sonographie)

bei der die Auswahl eines repräsentativen Referenzbereichs möglich war. War die Läsion zu groß oder wies eine randständige Lage auf, so konnte oft kein geeigneter Referenzbereich ausgewählt werden. Deutlich wird dieses Problem in Abbildung 30 auf Seite 67.

Auch die quantitative Analyse der Helligkeitswerte, unabhängig ob kontinuierlich oder zu definierten Zeitpunkten, hat Limitationen. Ein Ultraschallgerät muss die am Schallkopf detektierten Ultraschallwellen so umwandeln, dass diese auf einem gebräuchlichen Monitor mit begrenztem Dynamikbereich darstellbar werden. Die empfangenen Signale (lineare Daten) werden hierbei logarithmisch komprimiert. Peronneau *et al.* konnten nachweisen, dass es bei dieser geräteüblichen Vorgehensweise zu deutlichen Veränderungen der Signale kommt. Peronneau *et al.* postulieren daher, dass zur Bestimmung valider Tumor-Zeit-Intensitätskurven die Verwendung der unveränderten linearen Daten unabdingbar sei [65]. Um dieses Problem zu umgehen, sollte daher mit unkomprimierten Daten gearbeitet werden. Die meisten Ultraschallgeräte unterstützen das jedoch nicht. Einige Geräte bieten jedoch die Option, die generierten Daten in einem *nativen* DICOM Format zu speichern mit der Möglichkeit einer exakten Rekonstruktion der Daten [26, 65].

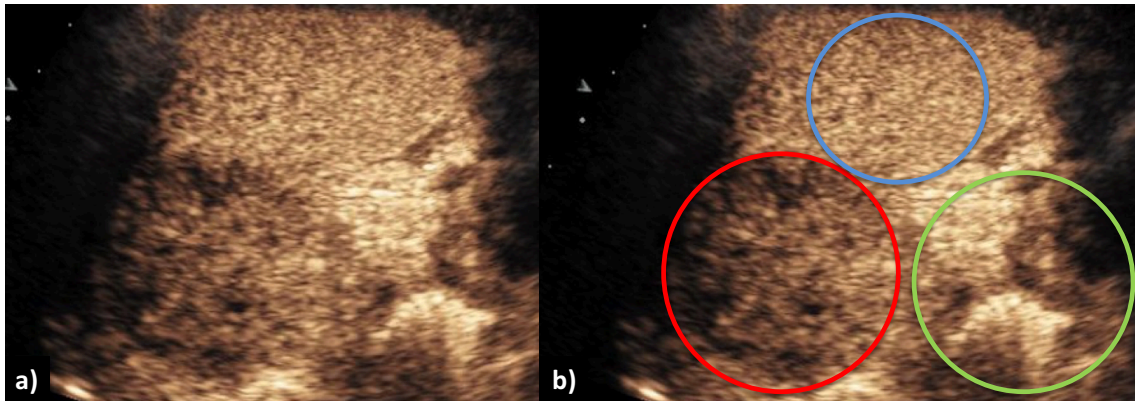


Abbildung 30: Beispielhafte Darstellung einer echoreichen Läsion, bei der zur Analyse der KUS kein geeigneter Referenzbereich ausgewählt werden konnte. **a)** KUS-Bild. Die im B-Bild echoreiche Läsion zeigt in der KUS ein Hypoenhancement **b)** KUS-Bild. Der rote Kreis entspricht der im B-Bild echoreichen Läsion. Der grüne Kreis soll einen möglichen Referenzbereich festlegen. Der blaue Kreis zeigt einen alternativen Referenzbereich. Bei diesem Patienten war die Auswahl eines repräsentativen Referenzbereichs schwierig. Der grüne Kreis liegt teilweise außerhalb der Milz und der blaue Kreis liegt zu schallkopfnah und wird aufgrund der im Nahbereich noch stärkeren Schallenergie heller dargestellt. (KUS = Kontrastmittelunterstützte Sonographie)

6.2.4 Beispiele benigner und maligner Milzläsionen im Kontrastmitteleenhancement

In Abbildung 31 auf Seite 68 ist beispielhaft eine benigne echoreiche Milzläsion dargestellt. Das Kontrastmittelverhalten steht mit einem Iso- und Hyperenhancement in allen Zeitintervallen hochsignifikant für eine benigne Läsion.

In Abbildung 32 auf Seite 68 ist eine maligne echoreiche Milzläsion abgebildet. Es kommt in allen Zeitintervallen zu einem deutlichen Hypoenhancement. Histologisch zeigte sich eine Metastase eines Adenokarzinoms der Lungen.

In Abbildung 33 auf Seite 69 ist wiederum eine benigne echoreiche Milzläsion dargestellt. Das Kontrastmittelverhalten spricht mit einem Isoenhancement im Zeitintervall 5 und einem nur schwach ausgeprägtem Hypoenhancement in den restlichen Zeitintervallen am ehesten für eine benigne Läsion. In den *Follow-up*-Untersuchungen konnte die benigne Dignität bestätigt werden.

Es zeigt sich hierbei jedoch die Problematik bei der Differenzierung zweier echoreicher Milzherde, welche beide ein Hypoenhancement im Kontrastmittelultraschall, wenn auch in unterschiedlicher Ausprägung, aufweisen.

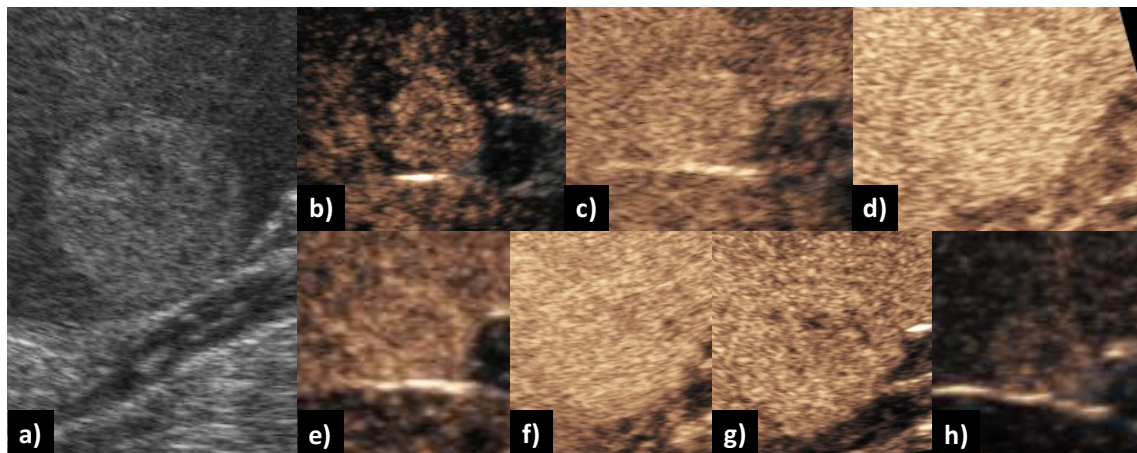


Abbildung 31: Beispielhafte Darstellung einer benignen echoreichen Milzläsion in der B-Bild und kontrastmittelunterstützten Sonographie. **a)** benigne echoreiche Milzläsion im B-Bild **b)** KUS Zeitintervall 1 (0-15 s) **c)** KUS Zeitintervall 2 (16-30 s) **d)** KUS Zeitintervall 3 (31-60 s) **e)** KUS Zeitintervall 4 (61-120 s) **f)** KUS Zeitintervall 5 (121-180 s) **g)** KUS Zeitintervall 6 (181-240 s) **h)** KUS Zeitintervall 7 (241-300 s). Die benigne Läsion zeigt in der KUS im Zeitintervall 1 und 2 (**a** + **b**) ein Hyperenhancement. Im Zeitintervall 3 bis 6 weist die Läsion ein Isoenhancement auf (**d** - **g**). Im Zeitintervall 7 zeigt die Läsion wieder ein eindeutiges Hyperenhancement im Vergleich zum umliegenden Milzparenchym (**h**). Dieses Kontrastmittelverhalten mit einem Iso- und Hyperenhancement spricht hochsignifikant für eine benigne Läsion ($p = 0,0004$). Diese Annahme konnte durch *Follow-up*-Untersuchungen bestätigt werden. (KUS = Kontrastmittelunterstützte Sonographie)

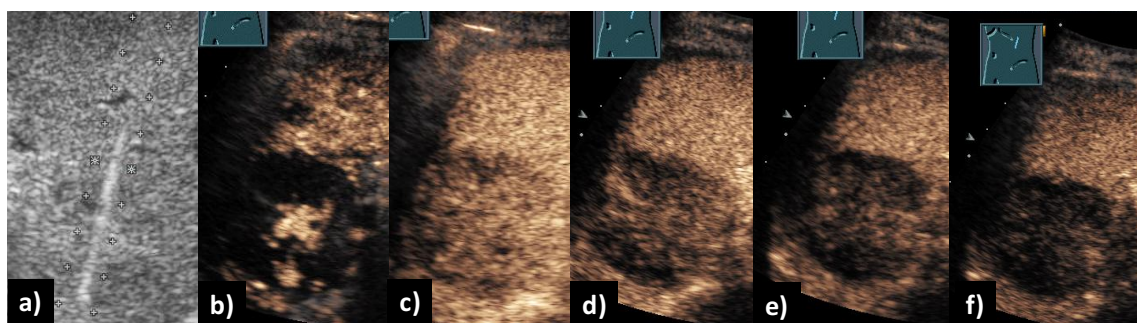


Abbildung 32: Beispielhafte Darstellung einer malignen echoreichen Milzläsion in der B-Bild Sonographie und der kontrastmittelunterstützten Sonographie. **a)** Punktion einer malignen echoreichen Milzläsion im B-Bild **b)** KUS Zeitintervall 1 (0-15 s) **c)** KUS Zeitintervall 3 (31-60 s) **d)** KUS Zeitintervall 5 (121-180 s) **e)** KUS Zeitintervall 6 (181-240 s) **f)** KUS Zeitintervall 7 (241-300 s). Die Läsion zeigt mit einem ausgeprägten Hypoenhancement in allen Zeitintervallen das typische Kontrastmittelverhalten einer malignen Milzläsion. Es kommt in allen Zeitintervallen zu einer verminderten Kontrastmittelaufnahme in der Läsion. Histologisch konnte die Läsion als Metastase eines Adenokarzinoms der Lunge identifiziert werden. (KUS = Kontrastmittelunterstützte Sonographie)

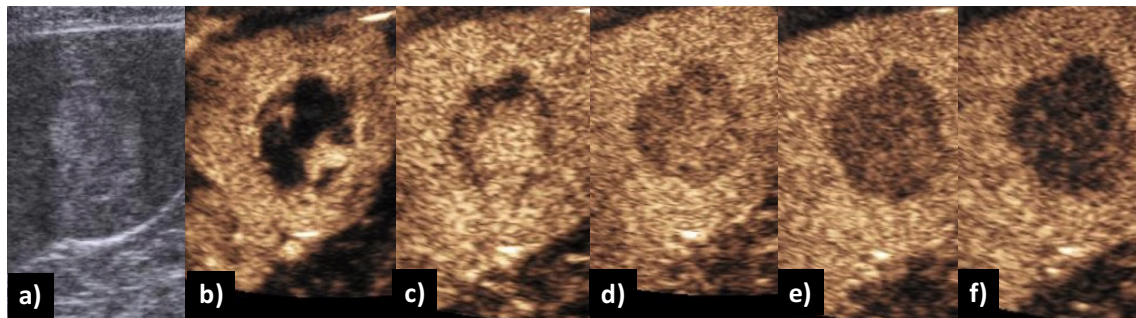


Abbildung 33: Beispielhafte Darstellung einer benignen echoreichen Milzläsion in der B-Bild Sonographie und der kontrastmittelunterstützten Sonographie. **a)** echoreiche Läsion im B-Bild **b)** KUS-Bild Zeitintervall 1 (0-15 s) **c)** KUS-Bild Zeitintervall 3 (31-60 s) **d)** KUS-Bild Zeitintervall 5 (121-180 s) **e)** KUS-Bild Zeitintervall 6 (181-240 s) **f)** KUS-Bild Zeitintervall 7 (241-300 s). Die im B-Bild echoreiche Läsion nimmt zunächst weniger Kontrastmittel als das umliegende Milzgewebe auf und zeigt damit zunächst ein Hypoenhancement (b). Im Intervall 3 (c) und im Intervall 5 (d) zeigt sich ein zentrales Isoenhancement. Ab Zeitintervall 6 (> 181 Sekunden) kommt es erneut zu einem Hypoenhancement im Vergleich zum umliegenden Milzgewebe (e + f). Das Kontrastmittelverhalten spricht durch das zentrale Isoenhancement in Zeitintervall 5 und ein in den restlichen Zeitintervallen nur schwach ausgeprägtem Hypoenhancement am ehesten für eine benigne Läsion. (KUS = Kontrastmittelunterstützte Sonographie)

6.2.5 Statistische Auswertung

Die Ergebnisse der Dissertation können aufgrund der geringen Fallzahl und der nicht repräsentativen Patientenauswahl nicht verallgemeinert werden. Die geringe Fallzahl und die vielen Zielvariablen führten zu einer hohen Schätzungenauigkeit, die sich in den relativ breiten Konfidenzintervallen widerspiegelt. Bei der multivariaten Analyse konnte dieses Problem durch Verwendung einer schrittweisen Regressionsanalyse reduziert werden.

Um belastbare Aussagen bezüglich prognostischer Faktoren zur Dignitätseinschätzung echoreicher Milzläsionen zu gewinnen, wird eine größere Fallzahl benötigt und die Studie sollte prospektiv angelegt werden. Die Ergebnisse können deshalb nur Tendenzen aufweisen, die durch randomisierte, prospektive Studien mit größeren Fallzahlen bestätigt werden müssen.

6.3 Literatur

In diesem Kapitel sollen bisherige Erkenntnisse der Literatur über echoreiche Milzläsionen diskutiert und mit den Ergebnissen dieser Arbeit verglichen werden.

Die Inzidenz fokaler Milzläsionen ist gering [1, 11]. In unserer Arbeit lag die Inzidenz bei 55 echoreichen Läsionen pro 100.000 Patienten (< 0,06%). In einer Fragebogenumfrage mit über 120 000 Ultraschalluntersuchungen kamen Börner *et al.* schon

1990 zu einer ähnlichen Inzidenz (75 echoreiche Läsionen pro 100.000 Patienten; $< 0,08\%$) [10].

6.3.1 Soziodemographische Daten

Das Patientenalter korrelierte weder in unserem Studienkollektiv noch in anderen Arbeiten mit der Dignität einer echoreichen Milzläsion. In der Arbeit von Stang *et al.* waren Patienten mit einer malignen Läsion im Durchschnitt jünger [75], wohingegen in unserem Kollektiv Patienten mit einer benignen Läsion im Durchschnitt etwas jünger waren.

Das Geschlecht zeigte sich in unserer Arbeit als guter Prädiktor zur Vorhersage der Dignität einer echoreichen Läsion. In der Studie von Stang *et al.* [75] konnte bei 136 echoreichen und echoarmen Milzläsionen diesbezüglich kein Zusammenhang festgestellt werden.

Eine maligne Tumorerkrankung wird in der Literatur oft als wichtiger Prognosefaktor zur Detektion maligner Milzläsionen diskutiert [75, 85]. In unseren Daten lag der Anteil an malignen Läsionen bei Patienten mit einer malignen Systemerkrankung bei 46 %. In einer 1990 erfolgten Fragebogenumfrage lagen maligne Milzläsionen bei nur 23,3 % der Patienten mit einer onkologischen Tumorerkrankung vor [10]. Ist bei einem Patient die Tumoranamnese leer, so ist die Wahrscheinlichkeit einer malignen Milzläsion äußerst gering, denn primär maligne Milztumore sind eine Rarität [60].

6.3.2 B-Bild-morphologische Faktoren

Stang *et al.* konnten in ihrer Studie über $n = 136$ Milzläsionen nachweisen, dass echoreiche Milzläsionen signifikant mit einer benignen Dignität ($p = 0,003$) und echoarme Milzläsionen signifikant mit einer malignen Dignität assoziiert waren ($p < 0,0001$). In der Studie von Stang *et al.* waren von den 136 Läsionen 41 Läsionen echoreich und 87 Läsionen echoarm. Von den echoreichen Läsionen waren 73 % ($n = 30$) der Läsionen benigne und nur 27 % ($n = 11$) der Läsionen maligne. Unter den echoarmen Läsionen waren dagegen 74 % ($n = 64$) der Läsionen maligne und nur 26 % ($n = 23$) der Läsionen benigner Genese [75].

Unsere Arbeit bestätigt mit einem Anteil von 33 % an malignen echoreichen Läsionen diese Zahlen.

Börner *et al.* stufte von 92 echoreichen Milzläsionen sogar nur 8 Läsionen (8,7 %) als maligne ein [10].

Allerdings hatten Yu *et al.* in Ihrem Patientenkollektiv sowohl unter den malignen als auch unter den benignen Milzläsionen einen Anteil echoreicher Milzläsionen von 40 % [87].

In weiteren Studien waren echoarme Läsionen in 48-93% maligne und in bis zu 44% benigne [85, 35].

Im Studienkollektiv von Wan *et al.* waren von 53 fokalen (echoreichen und echoarmen) Milzläsionen 23 Läsionen (43%) maligne [85].

Die Echogenität einer Läsion als Kriterium zur Einteilung in benigne und maligne Läsionen wird daher in der Literatur kritisch diskutiert. Es gibt einige Studien, die einen signifikanten Unterschied bezüglich der Dignität und der Echogenität einer Läsion zeigen konnten. Es muss jedoch bedacht werden, dass auch unter den echoreichen Läsionen eine große Anzahl der Läsionen maligne sind [85, 75, 87]. Die Echogenität einer Milzläsion kann damit nur bedingt ein Indiz für die Dignität einer Läsion sein.

Chen *et al.* postulierten, dass es durch das schnellere Tumorwachstum von malignen Milzherden zu einer unschärferen Tumorbegrenzung kommt [16]. In unserer Arbeit konnten wir einen solchen Zusammenhang zwischen der Tumorbegrenzung im B-Bild und der Dignität einer Läsion nicht nachweisen ($p = 1,00$).

Die Läsionsgröße spielt weder in der Literatur noch in unseren Daten eine wesentliche Rolle bei der Dignitätseinschätzung. Maligne Läsionen waren in der Studie von Stang *et al.* wie auch in unserer Arbeit im Durchschnitt etwas größer [75].

In einigen Studien wird eine solitäre Läsion signifikant mit einem benignen Prozess in Verbindung gebracht [75, 85]. Multifokale oder diffuse Milzläsionen werden häufiger bei malignen Prozessen beobachtet [16, 85]. Einen solchen Zusammenhang konnten wir in unseren Daten nicht zeigen.

Benigne Milzläsionen sind in der Literatur meist mit einer normalen Milzgröße assoziiert [75]. In unserem Patientenkollektiv war die Milzgröße benigner Milzläsionen etwas größer als bei malignen Milzläsionen.

Im B-Bild inhomogen erscheinende Läsionen werden in der Literatur mit malignen Läsionen in Verbindung gebracht [85]. Auch in unserer Arbeit war eine im B-Bild inhomogen imponierende Läsion signifikant mit einer malignen Dignität assoziiert ($p = 0,0188$).

6.3.3 Kontrastmittelverhalten echoreicher Milzläsionen

Bereits 2005 veröffentlichten Görg und Bert Daten von 46 echoarmen Milzläsionen, die eine Korrelation zwischen einer früh-arteriell verstärkten Kontrastmittelaufnahme mit einer benignen Milzläsion zeigten [32].

Stang *et al.* konnten in einer 2009 veröffentlichten Studie an 147 Milzherden (68 benigne, 79 maligne) eine verringerte Kontrastmittelaufnahme maligner Milztumore nachweisen [76].

Dieselben Autoren veröffentlichten 2011 eine weitere Studie über 136 fokale Milzläsionen und werteten hierzu das Kontrastmittelverhalten in 6 Zeitpunkten aus. Die Studie bestätigte die bisherige Annahme, dass es bei benignen Läsionen im Vergleich zu malignen Läsionen zu einem signifikant stärkeren Kontrastmittelenhancement kommt ($p < 0,05$). In der univariaten Analyse war ein Iso- oder Hyperenhancement signifikant mit einer benignen Läsion assoziiert ($p < 0,05$), wohingegen ein Hypoenhancement signifikant mit malignen Tumoren assoziiert ($p < 0,05$) war. In der multivariaten Analyse konnten die Autoren ein arterielles Iso- oder Hyperenhancement als unabhängigen Prädiktor für benigne Milzläsionen identifizieren ($p < 0,0017$). Diese Aussage konnten wir auch anhand unserer Daten bestätigen. In der hier zitierten Studie von Stang *et al.* wurden im Gegensatz zu unserer Studie sowohl echoarme als auch echoreiche Milzläsionen untersucht.

Die Subgruppe der benignen echoreichen Läsionen wiesen in der Studie von Stang *et al.* in 53 % ein Hypoenhancement, in 47 % ein Isoenhancement und in keinem Fall ein Hyperenhancement auf [75]. In unserem Kollektiv konnten wir dagegen bei 35 % der echoreichen Läsionen ein Hyperenhancement nachweisen. Der Stellenwert der Kontrastmittelsonographie wird in der aktuellen Literatur für echoarme und echoreiche Milzläsionen oft unterschiedlich bewertet. Der Anteil der echoreichen Läsionen mit einem Hyperenhancement in der Kontrastmittelsonographie ist oft gering, was dazu führt, dass diese Läsionen aufgrund ihres vermehrten Hypoenhancements oft fälschlicherweise als maligne eingestuft werden [14].

In unserem Studienkollektiv konnten wir ein solches Hypoenhancement bei 64,7 % der benignen echoreichen Milzläsionen nachweisen. Stang *et al.* berichteten ebenfalls von einer hohen falsch-positiven Rate (15-22 %) in der Dignitätseinschätzung echoreicher Milzläsionen mit Hilfe der Kontrastmittelsonographie. Sie postulierten daher, dass bei Patienten ohne Tumorerkrankung das niedrige Risiko einer malignen echoreichen Läsion (6,7 %) gegenüber den hohen falsch-positiven Ergebnissen abgewogen werden muss [75].

Yu *et al.* beschrieben bei 56 benignen Milzläsionen in 71 % ein Hyperenhancement in der arteriellen und parenchymalen Phase. Dagegen zeigten die 19 malignen Läsionen in über 60 % in der arteriellen Phase und sogar in über 90 % der Fälle in der parenchymalen Phase ein Hypoenhancement [87].

Einige Autoren beschreiben bei malignen Milztumoren zusätzlich zur verringerten Kontrastmittelaufnahme ein sogenanntes *Wash-out*-Phänomen. Hiermit wird ein Auswaschen des Kontrastmittels nach einer initial verstärkten Kontrastmittelaufnahme beschrieben.

Caremani *et al.* beschrieben bei malignen Läsionen in der arteriellen Phase ein inho-

mogenes, eher echoarmes Enhancement mit einem schnellen und kompletten *Wash-Out*. Bei benignen Milzherden beschrieben die Autoren dagegen ein arterielles Iso- oder Hyperenhancement, an das sich kein oder nur ein inkomplettes *Wash-out* anschließt [14].

Die verminderte Kontrastmittelaufnahme maligner Milzläsionen mit einem schnellen und kompletten *Wash-out* des Ultraschallkontrastmittels wurde durch weitere Studien bestätigt [17, 84].

Auch in unseren Daten zeigte sich dieses Phänomen. Bei malignen Läsionen kam es bereits ab 60 Sekunden nach Kontrastmittelinjektion zu einer Verringerung des Kontrastmittelenhancements, wohingegen es bei benignen Läsionen bis 120 Sekunden nach Kontrastmittelinjektion sogar noch zu einer vermehrten Kontrastmittelanreicherung gekommen war. Benigne Läsionen zeigten in unserem Kollektiv durchschnittlich erst nach 180 Sekunden eine Abnahme der Kontrastmittelintensität (siehe Abb. 27, S. 54). Auch wir konnten damit in unseren Daten dieses Kontrastmittelverhalten nachweisen, auch wenn in unserem Studienkollektiv das *Wash-out*-Phänomen nicht gleichermaßen ausgeprägt ausfiel.

In der Literatur wird auch bei benignen Milzläsionen häufig ein *Wash-Out*-Phänomen beschrieben. Im Unterschied zu den malignen Läsionen kommt es hierbei allerdings meist zu einem langsameren und nur inkompletten *Wash-out* und das *Wash-out* beginnt erst in der Spätphase [14, 78]. Die Tatsache, dass es bei malignen Läsionen zu einem schnelleren Abfall der Kontrastmittelintensität (*Wash-out*) im Vergleich zu den benignen Läsionen kommt, könnte mit der fehlenden Aufnahme von Kontrastmittelbläschen durch das bei malignen Tumoren nicht vorhandene retikuloendotheliale System begründet sein [56, 76].

In einer 2014 veröffentlichten Studie von Li *et al.* wurde das Kontrastmittelverhalten von 32 fokalen Milzläsionen untersucht. Sämtliche Läsionen wurden hierbei histologisch gesichert. Auch in dieser Studie konnte bei malignen Läsionen ein schnelles und komplettes *Wash-Out*-Phänomen in der Spätphase festgestellt werden. Allerdings zeigte sich eine große Überlappung bezüglich des Kontrastmittelverhaltens benigner und maligner Läsionen, weshalb die Autoren die Wertigkeit der Kontrastmittelsonographie, die nur bei wenigen Läsionen wie Zysten und Milzinfarkten eindeutige Ergebnisse liefern kann, insgesamt als eingeschränkt betrachten [55].

Die Analyse der Kontrastmittelhomogenität zeigte in unserer Arbeit keinen diagnostischen Nutzen. In der Literatur finden sich hierzu keine Daten.

6.3.4 Kontrastmittelanalyseverfahren

In den meisten Kontrastmittelstudien der Milz erfolgte die Analyse des Kontrastmittelverhaltens fokaler Läsionen zu zwei Zeitpunkten. Es wurde meist eine arterielle Phase ($< 20 - 25$ s) von einer parenchymalen Phase ($30 - 90$ s) unterschieden. Teilweise wurde ergänzend zur parenchymalen Phase noch eine sinusoidale Phase ($< 90 - 120$ s) beschrieben [18, 44].

Lim *et al.* konnten in einer quantitativen Analyse nach Kontrastmittelinjektion ein milzspezifisches Kontrastmittelverhalten nachweisen. Sie konnten zeigen, dass in der Milz Kontrastmittelbläschen auch dann noch nachweisbar waren, wenn diese schon nicht mehr im Blutkreislauf zirkulierten. Weiterhin konnten sie belegen, dass im Vergleich zur Leber und den Nieren die Kontrastmittelintensität über diesen Zeitraum in der Milz konstant blieb [56].

In der Literatur finden sich verschiedene Verfahren zur quantitativen Analyse des Kontrastmittelverhaltens fokaler Läsionen. Hierdurch gelingt es, auch diskrete Anreicherungsunterschiede des Kontrastmittels abzubilden. Von der Firma TomTec wird beispielweise ein Analyseprogramm mit dem Namen SonoLiver® vermarktet. Das Computerprogramm kann am Ultraschallgerät während der Kontrastmitteluntersuchung aufgenommene Videoclips retrospektiv auswerten. Die Kontrastmittelintensität wird hierbei anhand von Videosequenzen kontinuierlich analysiert und in *time-intensity curves* (TICs) abgebildet. Bei gleichmäßig perfundierten Läsionen kann mit diesem Computerprogramm eine valide Quantifizierung des Kontrastmittelverhaltens einer fokalen Läsion erreicht werden. Bei der Erstellung der Videosequenzen muss darauf geachtet werden, dass sowohl die Läsion als auch ein ausreichend großer Referenzbereich kontinuierlich abgebildet sind [22, 39].

Mittlerweile sind auch direkt in das Ultraschallgerät integrierte Softwarepakete zur quantitativen Analyse der Kontrastmittelsonographie am Markt verfügbar. Fast alle Hersteller vermarkten ihre eigene Softwarelösung mit teils unterschiedlichen Algorithmen, was eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse erschwert [26].

6.4 Schlussfolgerung

Zusammenfassend lässt sich anhand unserer Daten sagen, dass weder das Patientenalter bei Erstdiagnose der Läsionen, noch die Läsionsgröße, noch die Begrenzung der Läsion im B-Bild hilfreich bei der Dignitätseinschätzung einer Milzläsion sind. Auch die Milzgröße und die Kontrastmittelmorphologie hilft hierbei nur bedingt weiter. Wird im Ultraschall eine unklare echoreiche Milzläsion entdeckt, so gibt es dennoch einige Hilfestellungen bei der Dignitätseinschätzung. Das Geschlecht kann einen Hin-

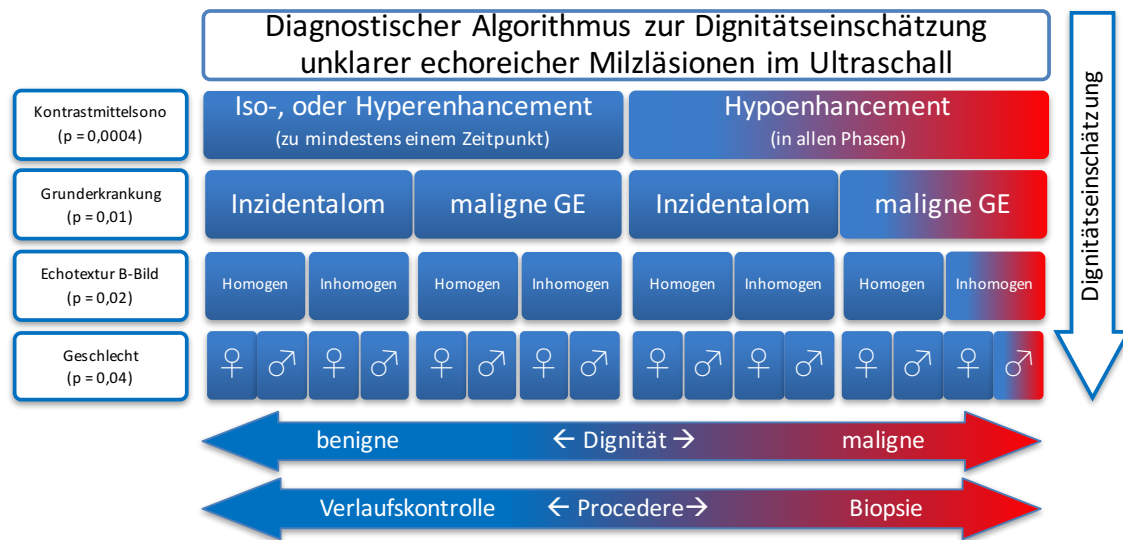


Abbildung 34: Diagnostischer Algorithmus zur Dignitätseinschätzung unklarer echoreicher Milzläsionen im Ultraschall. Die Reihenfolge richtet sich nach der diagnostischen Wertigkeit. Der abgebildete Algorithmus dient als Hilfestellung und hat keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Die farbliche Kodierung steht für die vermutete Dignität (rot = maligne; blau = benigne). (GE = Grunderkrankung)

weis auf die Dignität geben. Bei Frauen war das Risiko einer malignen Läsion im Vergleich zu Männern nur 0,25-fach so hoch ($p = 0,04$). Auch das Echogenitätsmuster im B-Bild kann hilfreich sein. Eine inhomogene Läsion war im Vergleich zu einer homogenen Struktur 5-fach häufiger maligne ($p = 0,02$). Entscheidend für die Bewertung der Dignität ist oft die onkologische Tumoranamnese. Ist bei einem Patienten eine maligne Erkrankung bekannt, so ist das Risiko für eine maligne Läsion im Vergleich zu einer leeren Tumoranamnese 13-fach erhöht ($p = 0,01$). Das Kontrastmittelverhalten der Läsion kann ebenfalls entscheidende Informationen zur Dignitätseinschätzung beitragen. Zeigt die echoreiche Läsion im Kontrastmittelultraschall ein Iso- oder Hyperenhancement, so ist das praktisch beweisend für eine benigne Läsion.

Wichtig für die Dignitätseinschätzung ist somit das *Geschlecht*, die *Echotextur im B-Bild*, die *Tumoranamnese* und die *Kontrastmittelintensität*. Auf diesen Ergebnissen beruht der im Folgenden aufgeführte diagnostische Algorithmus. Er soll eine Hilfestellung bei der Dignitätseinschätzung echoreicher Milzläsionen im klinischen Alltag bieten. Die Anordnung erfolgte nach der diagnostischen Wertigkeit. Der Algorithmus ist in Abbildung 34 auf Seite 75 abgebildet.

Die Ergebnisse und somit auch der dargestellte Algorithmus können gerade auch wegen der geringen Fallzahl nur Hinweise auf die Dignität geben und müssen durch weitere, prospektive Studien bestätigt werden. Ebenso muss berücksichtigt werden, dass sich der Algorithmus ausschließlich auf echoreiche Milzläsionen bezieht.

Die Kontrastmittelsonographie hat bei der Differenzierung fokaler echoreicher Milzläsionen einen wichtigen Stellenwert. Maligne Läsionen werden in der Literatur übereinstimmend mit einem ausgeprägteren Hypoenhancement im Vergleich zu benignen Läsionen beschrieben [75].

Ein Hyperenhancement, besonders bei echoarmen fokalen Milzläsionen, steht signifikant für eine benigne Läsion. Bei malignen Läsionen kommt es zu einem früheren und stärker ausgeprägten *Wash-out*, als das bei benignen Läsionen der Fall ist [75]. Insgesamt gibt es damit einige Charakteristika im Kontrastmittelverhalten fokaler Milzläsionen, die für eine benigne Läsion sprechen. Ein großes Problem bleibt jedoch weiterhin der große Überlappungsbereich zwischen benignen und malignen Läsionen, was die Differenzierung erschwert und eine histologische Sicherung oft unabdingbar macht [16].

Die Kontrastmittelsonographie sollte gerade auch aufgrund der geringen Risiken und der niedrigen Kosten in der Detektion und Bewertung unklarer fokaler Milzläsionen eingesetzt werden. Mit einem diagnostischen Mehrgewinn ist jedoch nur bei etwa einem Drittel der echoreichen Läsionen zu rechnen, dieser diagnostische Mehrgewinn muss daher, besonders bei echoreichen Läsionen, mit dem damit einhergehenden relativ hohen Anteil an fälschlicherweise als maligne eingestuften Läsionen gegengechnet werden.

Um die Hypothesen dieser Arbeit zu bestätigen, werden weiterführende, prospektiv angelegte Studien mit größeren Fallzahlen benötigt. Insbesondere sollte der Anteil der histopathologisch gesicherten Läsionen erhöht werden. Die Analyse des Kontrastmittelenhancements sollte direkt am Ultraschallgerät mittels Intensitätskurven quantitativ erfolgen und einen längeren Zeitraum erfassen.

A Literaturverzeichnis

Literatur

- [1] ABBOTT, R. M. ; LEVY, A. D. ; AGUILERA, N. S. ; GOROSPE, L. ; THOMPSON, W. M.: From the archives of the AFIP: primary vascular neoplasms of the spleen: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 24 (2004), Nr. 4, S. 1137–1163
- [2] ALBRECHT, T. ; BLOMLEY, M. ; BOLONDI, L. ; CLAUDON, M. ; CORREAS, J.-M. ; COSGROVE, D. ; GREINER, L. ; JÄGER, K. ; JONG, N. D. ; LEEN, E. ; LENCIONI, R. ; LINDSELL, D. ; MARTEGANI, A. ; SOLBIATI, L. ; THORELIUS, L. ; TRANQUART, F. ; WESKOTT, H. P. ; WHITTINGHAM, T. ; , E. F. S. U. M. B. S. G.: Guidelines for the use of contrast agents in ultrasound. January 2004. *Ultraschall Med* 25 (2004), Aug, Nr. 4, S. 249–256
- [3] ALBRECHT, T. ; BLOMLEY, M. J. ; HECKEMANN, R. A. ; COSGROVE, D. O. ; JAYARAM, V. ; BUTLER-BARNES, J. ; ECKERSLEY, R. J. ; HOFFMANN, C. W. ; BAUER, A. : Stimulated acoustic emissions with the ultrasound contrast medium levovist: a clinically useful contrast effect with liver-specific properties. *Rofo* 172 (2000), Jan, Nr. 1, S. 61–67
- [4] ALBRECHT, T. ; HOFFMANN, C. W. ; SCHMITZ, S. A. ; SCHETTLER, S. ; OVERBERG, A. ; GERMER, C. T. ; WOLF, K. J.: Phase-inversion sonography during the liver-specific late phase of contrast enhancement: improved detection of liver metastases. *Am J Roentgenol* 176 (2001), May, Nr. 5, S. 1191–1198
- [5] BACHMANN, C. ; GÖRG, C. : Color Doppler sonographic findings in focal spleen lesions. *Eur J Radiol* 56 (2005), Dec, Nr. 3, S. 386–390
- [6] BAO, S. ; THRALL, B. D. ; MILLER, D. L.: Transfection of a reporter plasmid into cultured cells by sonoporation in vitro. *Ultrasound Med Biol* 23 (1997), Nr. 6, S. 953–959
- [7] BERGE, T. : Splenic metastases. Frequencies and patterns. *Acta Pathol Microbiol Scand A* 82 (1974), Jul, Nr. 4, S. 499–506
- [8] BERT, T. ; TEBBE, J. ; GÖRG, C. : What should be done with echoic splenic tumors incidentally found by ultrasound? *Z Gastroenterol* 48 (2010), Apr, Nr. 4, S. 465–471
- [9] BLOMLEY, M. J. ; ALBRECHT, T. ; COSGROVE, D. O. ; ECKERSLEY, R. J. ; BUTLER-BARNES, J. ; JAYARAM, V. ; PATEL, N. ; HECKEMANN, R. A. ; BAUER, A. ; SCHLIEF, R. : Stimulated acoustic emission to image a late liver and spleen-specific phase of Levovist in normal volunteers and patients with and without liver disease. *Ultrasound Med Biol* 25 (1999), Nov, Nr. 9, S. 1341–1352
- [10] BÖRNER, N. ; BLANK, W. ; BÖNHOF, J. ; FRANK, K. ; FRÖHLICH, E. ; GERKEN, G. ; HERZOG, P. ; WEISS, H. : Echogenic splenic lesions—incidence and differential diagnosis. *Ultraschall Med* 11 (1990), Jun, Nr. 3, S. 112–118

-
- [11] BOSTICK, W. L.: Primary Splenic Neoplasms. *Am J Pathol* 21 (1945), Nov, Nr. 6, S. 1143–1165
- [12] BRYANT, T. H. ; BLOMLEY, M. J. ; ALBRECHT, T. ; SIDHU, P. S. ; LEEN, E. L. S. ; BASILICO, R. ; PILCHER, J. M. ; BUSHBY, L. H. ; HOFFMANN, C. W. ; HARVEY, C. J. ; LYNCH, M. ; MACQUARRIE, J. ; PAUL, D. ; COSGROVE, D. O.: Improved characterization of liver lesions with liver-phase uptake of liver-specific microbubbles: prospective multicenter study. *Radiology* 232 (2004), Sep, Nr. 3, S. 799–809
- [13] BURNS, P. N.: Harmonic imaging with ultrasound contrast agents. *Clin Radiol* 51 Suppl 1 (1996), Feb, S. 50–55
- [14] CAREMANI, M. ; OCCHINI, U. ; CAREMANI, A. ; TACCONI, D. ; LAPINI, L. ; ACCORSI, A. ; MAZZARELLI, C. : Focal splenic lesions: US findings. *J Ultrasound* 16 (2013), Nr. 2, S. 65–74
- [15] CARRINGTON, B. ; THOMAS, N. ; JOHNSON, R. : Intrasplenic metastases from carcinoma of the ovary. *Clinical Radiology* 41 (1990), Nr. 6, S. 418 – 420
- [16] CHEN, M.-J. ; HUANG, M.-J. ; CHANG, W.-H. ; WANG, T.-E. ; WANG, H.-Y. ; CHU, C.-H. ; LIN, S.-C. ; SHIH, S.-C. : Ultrasonography of splenic abnormalities. *World J Gastroenterol* 11 (2005), Jul, Nr. 26, S. 4061–4066
- [17] CHIAVAROLI, R. ; GRIMA, P. ; TUNDO, P. : Characterization of nontraumatic focal splenic lesions using contrast-enhanced sonography. *J Clin Ultrasound* 39 (2011), Jul, Nr. 6, S. 310–315
- [18] CHIOREAN, L. ; ZDRENGHEA, M. ; BADEA, R. : Ultrasonography of the spleen. Pictorial essay. *Med Ultrason* 16 (2014), Mar, Nr. 1, S. 48–59
- [19] CLAUDON, M. ; COSGROVE, D. ; ALBRECHT, T. ; BOLONDI, L. ; BOSIO, M. ; CALLIADA, F. ; CORREAS, J.-M. ; DARGE, K. ; DIETRICH, C. ; D’ONOFRIO, M. ; EVANS, D. H. ; FILICE, C. ; GREINER, L. ; JÄGER, K. ; JONG, N. d. ; LEEN, E. ; LENCIONI, R. ; LINDSELL, D. ; MARTEGANI, A. ; MEAIRS, S. ; NOLSOE, C. ; PISCAGLIA, F. ; RICCI, P. ; SEIDEL, G. ; SKJOLDBYE, B. ; SOLBIATI, L. ; THORELIUS, L. ; TRANQUART, F. ; WESKOTT, H. P. ; WHITTINGHAM, T. : Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) - update 2008. *Ultraschall Med* 29 (2008), Feb, Nr. 1, S. 28–44
- [20] CLAUDON, M. ; DIETRICH, C. F. ; CHOI, B. I. ; COSGROVE, D. O. ; KUDO, M. ; NOLSOE, C. P. ; PISCAGLIA, F. ; WILSON, S. R. ; BARR, R. G. ; CHAMMAS, M. C. ; CHAUBAL, N. G. ; CHEN, M.-H. ; CLEVERT, D. A. ; CORREAS, J. M. ; DING, H. ; FORSBERG, F. ; FOWLKES, J. B. ; GIBSON, R. N. ; GOLDBERG, B. B. ; LASSAU, N. ; LEEN, E. L. S. ; MATTREY, R. F. ; MORIYASU, F. ; SOLBIATI, L. ; WESKOTT, H.-P. ; XU, H.-X. : Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) in the

- liver-update 2012: a WFUMB-EFSUMB initiative in cooperation with representatives of AFSUMB, AIUM, ASUM, FLAUS and ICUS. *Ultraschall Med* 34 (2013), Feb, Nr. 1, S. 11–29
- [21] CUI, X. W. ; IGNEE, A. ; DE MOLO, C. ; SCHREIBER-DIETRICH, D. ; WOENCKHAUS, M. ; DIETRICH, C. F.: Littoral cell angioma of the spleen. *Z Gastroenterol* 51 (2013), Feb, Nr. 2, S. 209–212
- [22] CUI, X. W. ; IGNEE, A. ; JEDRZEJCZYK, M. ; DIETRICH, C. F.: Dynamic Vascular Pattern (DVP), a quantification tool for contrast enhanced ultrasound. *Z Gastroenterol* 51 (2013), May, Nr. 5, S. 427–431
- [23] DELORME, S. (Hrsg.) ; DEBUS, J. (Hrsg.): *Sonographie*. Bd. 2. Georg Thieme Verlag KG, 2004
- [24] DELORME, S. ; KRIX, M. ; ALBRECHT, T. : Ultrasound contrast media—principles and clinical applications. *Rofo* 178 (2006), Feb, Nr. 2, S. 155–164
- [25] DENNHARDT, N. ; GÖRG, C. ; NEUBAUER, A. : Frequency, pattern and differential diagnosis of echogenic splenic changes: sonographic follow-up study. *Ultraschall Med* 21 (2000), Aug, Nr. 4, S. 151–159
- [26] DIETRICH, C. F. ; AVERKIOU, M. A. ; CORREAS, J.-M. ; LASSAU, N. ; LEEN, E. ; PISCAGLIA, F. : An EFSUMB introduction into Dynamic Contrast-Enhanced Ultrasound (DCE-US) for quantification of tumour perfusion. *Ultraschall Med* 33 (2012), Aug, Nr. 4, S. 344–351
- [27] FALK, S. ; KRISHNAN, J. ; MEIS, J. M.: Primary angiosarcoma of the spleen. A clinicopathologic study of 40 cases. *Am J Surg Pathol* 17 (1993), Oct, Nr. 10, S. 959–970
- [28] FALK, S. ; STUTTE, H. J. ; FRIZZERA, G. : Littoral cell angioma. A novel splenic vascular lesion demonstrating histiocytic differentiation. *Am J Surg Pathol* 15 (1991), Nov, Nr. 11, S. 1023–1033
- [29] FORSBERG, F. ; GOLDBERG, B. B. ; LIU, J. B. ; MERTON, D. A. ; RAWOOL, N. M. ; SHI, W. T.: Tissue-specific US contrast agent for evaluation of hepatic and splenic parenchyma. *Radiology* 210 (1999), Jan, Nr. 1, S. 125–132
- [30] GÖRG, C. : *Milzdiagnostik mit Ultraschallkontrastmitteln*. Schnetztor-Verlag GmbH, Konstanz, 2006
- [31] GÖRG, C. ; BARTH, P. ; BACKHUS, J. ; BOECKER, J. ; NEUBAUER, A. : Sonographic patterns of littoral cell angioma: case report and review of the literature. *Ultraschall Med* 22 (2001), Aug, Nr. 4, S. 191–194
- [32] GÖRG, C. ; BERT, T. : Contrast enhanced sonography of focal splenic lesions with a second-generation contrast agent. *Ultraschall Med* 26 (2005), Dec, Nr. 6, S. 470–477

-
- [33] GÖRG, C. ; HOFFMANN, A. : Metastases to the Spleen in 59 cancer patients: a 14-year clinicasonographic study. *Ultraschall Med* 29 (2008), Apr, Nr. 2, S. 173–178
- [34] GÖRG, C. ; SCHWERK, W. B. ; GÖRG, K. : Splenic lesions: sonographic patterns, follow-up, differential diagnosis. *Eur J Radiol* 13 (1991), Nr. 1, S. 59–66
- [35] GÖRG, C. ; SCHWERK, W. B. ; GÖRG, K. ; HAVEMANN, K. : Sonographic patterns of the affected spleen in malignant lymphoma. *J Clin Ultrasound* 18 (1990), Sep, Nr. 7, S. 569–574
- [36] GÖRG, C. ; SCHWERK, W. : Kapitel 1.4 Milz. In: BRAUN (Hrsg.) ; GÜNTHER (Hrsg.) ; SCHWERK (Hrsg.): *Ultraschalldiagnostik Lehrbuch und Atlas*. ecomed Medizin, 2013 (58. Ergänzungslieferung, Mai 2013), S. 1–84
- [37] GÖRG, C. ; SCHWERK, W. : Kapitel 1.4 Milz. In: BRAUN (Hrsg.) ; GÜNTHER (Hrsg.) ; SCHWERK (Hrsg.): *Ultraschalldiagnostik Lehrbuch und Atlas*. ecomed Medizin, 2013 (59. Ergänzungslieferung, Juli 2013), S. 85–207
- [38] GÖRG, C. ; WEIDE, R. ; SCHWERK, W. B.: Malignant splenic lymphoma: sonographic patterns, diagnosis and follow-up. *Clin Radiol* 52 (1997), Jul, Nr. 7, S. 535–540
- [39] GÖRTZ, R. S. ; HÄNDL, T. ; BERNATIK, T. ; STROBEL, D. : Sonoliver®–Vergleich von Zeit-Intensitätskurven und Untersucher-Interpretation von fokalen Leberläsionen. *Ultraschall in Med* 29 (2008), Nr. S 03, S. V42
- [40] GREIS, C. : Summary of technical principles of contrast sonography and future perspectives. *Radiologe* 51 (2011), Jun, Nr. 6, S. 456–461
- [41] GREIS, C. : Technology overview: SonoVue (Bracco, Milan). *Eur Radiol* 14 Suppl 8 (2004), Oct, S. P11–P15
- [42] GROOM, A. C.: The Microcirculatory Society Eugene M. Landis award lecture. Microcirculation of the spleen: new concepts, new challenges. *Microvasc Res* 34 (1987), Nov, Nr. 3, S. 269–289
- [43] HARVEY, C. J. ; BLOMLEY, M. J. ; ECKERSLEY, R. J. ; COSGROVE, D. O.: Developments in ultrasound contrast media. *Eur Radiol* 11 (2001), Nr. 4, S. 675–689
- [44] HARVEY, C. J. ; LIM, A. K. ; LYNCH, M. ; BLOMLEY, M. J. ; COSGROVE, D. O. ; QUAAIA, E. (Hrsg.): *Applications of Ultrasound Microbubbles in the Spleen*. In: *Contrast Media in Ultrasonography: Basic Principles and Clinical Applications*. Berlin, Heidelberg : Springer Berlin Heidelberg, 2005. – 205–219 S.
- [45] HETZEL, G. : Current developments in ultrasound technology. *Radiologe* 43 (2003), Oct, Nr. 10, S. 777–792
- [46] HOFER, M. : *Kapitel: Artefakte - Schallverstärkung*. In: *Sono Grundkurs - Ein Arbeitsbuch für den Einstieg*. Bd. 6. Georg, 2009. – 16 S.

-
- [47] IJIMA, H. ; MORIYASU, F. ; MIYAHARA, T. ; YANAGISAWA, K. : Ultrasound contrast agent, Levovist microbubbles are phagocytosed by Kupffer cells-In vitro and in vivo studies. *Hepatol Res* 35 (2006), Aug, Nr. 4, S. 235–237
- [48] JASPERS, N. ; MICHELS, G. : *Sonographie organ- und leitsymptomorientiert Grundlagen, Diagnostik, Differentialdiagnostik, Befundung und Dokumentation*. Springer Verlag, 2012
- [49] KATZ, M. : *Multivariable Analysis: A Practical Guide for Clinicians and Public Health Researchers*. Bd. 3. Harvard University Press, 2011
- [50] KAUL, S. : Instrumentation for contrast echocardiography: technology and techniques. *Am J Cardiol* 90 (2002), Nov, Nr. 10A, S. 8J–14J
- [51] KLIBANOV, A. L.: Microbubble contrast agents: targeted ultrasound imaging and ultrasound-assisted drug-delivery applications. *Invest Radiol* 41 (2006), Mar, Nr. 3, S. 354–362
- [52] KLIBANOV, A. L.: Ultrasound Contrast Materials in Cardiovascular Medicine: from Perfusion Assessment to Molecular Imaging. *J Cardiovasc Transl Res* (2013), Aug
- [53] LAM, K. Y. ; TANG, V. : Metastatic tumors to the spleen: a 25-year clinicopathologic study. *Arch Pathol Lab Med* 124 (2000), Apr, Nr. 4, S. 526–530
- [54] LAM, K. Y. ; YIP, K. H. ; PEH, W. C.: Splenic vascular lesions: unusual features and a review of the literature. *Aust N Z J Surg* 69 (1999), Jun, Nr. 6, S. 422–425
- [55] LI, W. ; LIU, G. ; WANG, W. ; WANG, Z. ; HUANG, Y. ; XU, Z. ; XIE, X. ; LU, M. : Real-time contrast enhanced ultrasound imaging of focal splenic lesions. *Eur J Radiol* 83 (2014), Apr, Nr. 4, S. 646–653
- [56] LIM, A. K. P. ; PATEL, N. ; ECKERSLEY, R. J. ; TAYLOR-ROBINSON, S. D. ; COSGROVE, D. O. ; BLOMLEY, M. J. K.: Evidence for spleen-specific uptake of a microbubble contrast agent: a quantitative study in healthy volunteers. *Radiology* 231 (2004), Jun, Nr. 3, S. 785–788
- [57] MCCLARY, R. D. ; FINELLI, D. S. ; CROKER, B. ; DAVIS, G. L.: Portal hypertension secondary to a spontaneous splenic arteriovenous fistula: case report and review of the literature. *Am J Gastroenterol* 81 (1986), Jul, Nr. 7, S. 572–575
- [58] MELTZER, R. S.: Food and Drug Administration ultrasound device regulation: the output display standard, the "mechanical index," and ultrasound safety. *J Am Soc Echocardiogr* 9 (1996), Nr. 2, S. 216–220
- [59] MOREL, D. R. ; SCHWIEGER, I. ; HOHN, L. ; TERRETTAZ, J. ; LLULL, J. B. ; CORNIOLEY, Y. A. ; SCHNEIDER, M. : Human pharmacokinetics and safety evaluation of SonoVue, a new contrast agent for ultrasound imaging. *Invest Radiol* 35 (2000), Jan, Nr. 1, S. 80–85

-
- [60] MORGENSTERN, L. ; ROSENBERG, J. ; GELLER, S. A.: Tumors of the spleen. *World J Surg* 9 (1985), Jun, Nr. 3, S. 468–476
- [61] MORNSTEIN, V. : Cavitation-induced risks associated with contrast agents used in ultrasonography. *European Journal of Ultrasound* 6 (1997)
- [62] NAHMAN, B. ; CUNNINGHAM, J. J.: Sonography of splenic angiosarcoma. *J Clin Ultrasound* 13 (1985), Jun, Nr. 5, S. 354–356
- [63] NEESSE, A. ; HUTH, J. ; KUNSCH, S. ; MICHL, P. ; BERT, T. ; TEBBE, J. J. ; GRESS, T. M. ; GÖRG, C. : Contrast-enhanced ultrasound pattern of splenic metastases - a retrospective study in 32 patients. *Ultraschall Med* 31 (2010), Jun, Nr. 3, S. 264–269
- [64] OSTERWALDER, D. von ; THURNHEER, U. : Angewandte Gerätetechnik und Hinweise zur Bildinterpretation. In: MATHIS, G. (Hrsg.) ; OSTERWALDER, J. (Hrsg.) ; BLANK, W. (Hrsg.): *Kursbuch Notfallsonografie*. Georg Thieme Verlag KG, 2013
- [65] PERONNEAU, P. ; LASSAU, N. ; LEGUERNEY, I. ; ROCHE, A. ; COSGROVE, D. : Contrast ultrasonography: necessity of linear data processing for the quantification of tumor vascularization. *Ultraschall Med* 31 (2010), Aug, Nr. 4, S. 370–378
- [66] PISCAGLIA, F. ; NOLSØ, C. ; DIETRICH, C. F. ; COSGROVE, D. O. ; GILJA, O. H. ; BACHMANN NIELSEN, M. ; ALBRECHT, T. ; BAROZZI, L. ; BERTOLOTTO, M. ; CATALANO, O. ; CLAUDON, M. ; CLEVERT, D. A. ; CORREAS, J. M. ; D'ONOFRIO, M. ; DRUDI, F. M. ; EYDING, J. ; GIOVANNINI, M. ; HOCKE, M. ; IGNEE, A. ; JUNG, E. M. ; KLAUSER, A. S. ; LASSAU, N. ; LEEN, E. ; MATHIS, G. ; SAFTOIU, A. ; SEIDEL, G. ; SIDHU, P. S. ; TER HAAR, G. ; TIMMERMAN, D. ; WESKOTT, H. P.: The EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Practice of Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS): update 2011 on non-hepatic applications. *Ultraschall Med* 33 (2012), Feb, Nr. 1, S. 33–59
- [67] POCHON, S. ; TARDY, I. ; BUSSAT, P. ; BETTINGER, T. ; BROCHOT, J. ; VON WRONSKI, M. ; PASSANTINO, L. ; SCHNEIDER, M. : BR55: a lipopeptide-based VEGFR2-targeted ultrasound contrast agent for molecular imaging of angiogenesis. *Invest Radiol* 45 (2010), Feb, Nr. 2, S. 89–95
- [68] QUAIA, E. (Hrsg.): *Contrast Media in Ultrasonography: Basic Principles and Clinical Applications (Medical Radiology / Diagnostic Imaging)*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2005. – 205–207 S.
- [69] ROKITANSKY, K. (Hrsg.): *Über Splenome: Lehrbuch der Pathologischen Anatomie*. Braumüller Verlag Wien, 1861 (Bd.3). – 303 S.
- [70] ROTT, H. D.: Safety of ultrasonic contrast agents. European Committee for Medical Ultrasound Safety. *Eur J Ultrasound* 9 (1999), May, Nr. 2, S. 195–197

-
- [71] SAINI, R. ; HOYT, K. : Recent developments in dynamic contrast-enhanced ultrasound imaging of tumor angiogenesis. *Imaging Med* 6 (2014), Feb, Nr. 1, S. 41–52
- [72] SCHIEBLER (Hrsg.): *Anatomie: Histologie, Entwicklungsgeschichte, makroskopische und mikroskopische Anatomie, Topographie*. Bd. 9. Springer, 2004. – 593–596 S.
- [73] SCHNEIDER, M. : SonoVue, a new ultrasound contrast agent. *Eur Radiol* 9 Suppl 3 (1999), S. S347–S348
- [74] SHI, W. T. ; FORSBERG, F. ; TORNES, A. ; OSTENSEN, J. ; GOLDBERG, B. B.: Destruction of contrast microbubbles and the association with inertial cavitation. *Ultrasound Med Biol* 26 (2000), Jul, Nr. 6, S. 1009–1019
- [75] STANG, A. ; KELES, H. ; HENTSCHEKE, S. ; VON SEYDEWITZ, C.-U. ; DAHLKE, J. ; HABERMANN, C. ; WESSLING, J. : Incidentally detected splenic lesions in ultrasound: does contrast-enhanced ultrasonography improve the differentiation of benign hemangioma/hamartoma from malignant lesions? *Ultraschall Med* 32 (2011), Dec, Nr. 6, S. 582–592
- [76] STANG, A. ; KELES, H. ; HENTSCHEKE, S. ; VON SEYDEWITZ, C. U. ; DAHLKE, J. ; MALZFELDT, E. ; BRAUMANN, D. : Differentiation of benign from malignant focal splenic lesions using sulfur hexafluoride-filled microbubble contrast-enhanced pulse-inversion sonography. *AJR Am J Roentgenol* 193 (2009), Sep, Nr. 3, S. 709–721
- [77] STEYERBERG, E. : Stepwise Selection in Small Data Sets A Simulation Study of Bias in Logistic Regression Analysis. *Journal of Clinical Epidemiology* 52 (1999), oct, Nr. 10, S. 935–942
- [78] SUTHERLAND, T. ; TEMPLE, F. ; GALVIN, A. ; HENNESSY, O. : Contrast-enhanced ultrasound of the spleen: an introduction and pictorial essay. *Insights Imaging* 2 (2011), Oct, Nr. 5, S. 515–524
- [79] SUTHERLAND, T. ; TEMPLE, F. ; HENNESSY, O. ; LEE, W.-K. : Contrast-enhanced ultrasound features of primary splenic lymphoma. *J Clin Ultrasound* 38 (2010), Jul, Nr. 6, S. 317–319
- [80] TAIBBI, A. ; BARTOLOTTA, T. V. ; MATRANGA, D. ; MIDIRI, M. ; LAGALLA, R. : Splenic hemangiomas: contrast-enhanced sonographic findings. *J Ultrasound Med* 31 (2012), Apr, Nr. 4, S. 543–553
- [81] TANA, C. ; IANNETTI, G. ; D’ALESSANDRO, P. ; TANA, M. ; MEZZETTI, A. ; SCHIAVONE, C. : Pitfalls of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in the diagnosis of splenic sarcoidosis. *J Ultrasound* 16 (2013), Nr. 2, S. 75–80
- [82] TANG, S. ; SHIMIZU, T. ; KIKUCHI, Y. ; SHINYA, S. ; KISHIMOTO, R. ; FUJIOKA, Y. ; MIYASAKA, K. : Color Doppler sonographic findings in splenic hamartoma. *J Clin Ultrasound* 28 (2000), Jun, Nr. 5, S. 249–253

- [83] VIGNON, F. ; SHI, W. T. ; POWERS, J. E. ; EVERBACH, E. C. ; LIU, J. ; GAO, S. ; XIE, F. ; PORTER, T. R.: Microbubble cavitation imaging. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 60 (2013), Apr, Nr. 4, S. 661–670
- [84] WALCZYK, J. ; WALAS, M. K.: Standards of the Polish Ultrasound Society - update. Spleen examination. *J Ultrason* 13 (2013), Mar, Nr. 52, S. 50–64
- [85] WAN, Y. L. ; CHEUNG, Y. C. ; LUI, K. W. ; TSENG, J. H. ; LEE, T. Y.: Ultrasonographic findings and differentiation of benign and malignant focal splenic lesions. *Postgrad Med J* 76 (2000), Aug, Nr. 898, S. 488–493
- [86] WILLCOX, T. M. ; SPEER, R. W. ; SCHLINKERT, R. T. ; SARR, M. G.: Heman-gioma of the spleen: presentation, diagnosis, and management. *J Gastrointest Surg* 4 (2000), Nr. 6, S. 611–613
- [87] YU, X. ; YU, J. ; LIANG, P. ; LIU, F. : Real-time contrast-enhanced ultrasound in diagnosing of focal spleen lesions. *Eur J Radiol* 81 (2012), Mar, Nr. 3, S. 430–436

B Abbildungsverzeichnis

1	Auflistung fokale Milzveränderungen, nach [21]	4
2	Häufigkeit fokaler Milzherde, nach [37]	5
3	Frequenzbereich Ultraschall	10
4	Definition der Studiengruppen	20
5	Quantitative Analyse des Kontrastmittelenhancements (Seite 1) . . .	26
6	Quantitative Analyse des Kontrastmittelenhancements (Seite 2) . . .	27
7	Balkendiagramm zur Zusammensetzung der Studiengruppen	30
8	Studienaufbau und Zusammensetzung der Studiengruppen	31
9	Geschlechterverteilung im Studienkollektiv	33
10	Altersverteilung im Studienkollektiv	33
11	Dignität der Milzläsionen im Studienkollektiv	33
12	Angewandter Referenzstandard zur Dignitätseinschätzung	34
13	Gewebeentnahme für histopathologische Untersuchung	34
14	Histologische Zuordnung der Gewebeproben	35
15	Zeitraum der <i>Follow-up</i> -Untersuchungen im Studienkollektiv	37
16	Dignitätseinteilung nach eingesetztem Referenzstandard	38
17	Patientenalter im Studienkollektiv	39
18	Dignität der Milzläsionen nach Geschlecht im Studienkollektiv	40
19	Dignitätsverteilung nach Grunderkrankung im Studienkollektiv	41
20	Läsionsbegrenzung im B-Bild bezogen auf die Dignität	42
21	Tumorgröße bei n = 51 benignen und malignen echoreichen Milzherden	43
22	Befallsmuster benigner und maligner echoreicher Milzherde	44
23	Vergleich der Milzgröße bei benignen und malignen Milzherden	45
24	Echotextur B-Bild bei benignen und malignen echoreichen Milzläsionen	46
25	Kontrastmittelmorphologie bei n = 51 echoreichen Milzherden	50
26	Kontrastmittelintensität bei n = 51 echoreichen Milzherden in 7 Zeit- intervallen - <i>Box-plot</i>	53
27	Kontrastmittelintensität bei n = 51 echoreichen Milzherden in 7 Zeit- intervallen - Kurvendiagramm	54
28	Kontrastmittelenhancement bei n = 51 echoreichen Milzherden (Hypo-, Iso-, Hyperenhancement)	55
29	Beispiel: Auswahl eines geeigneten Referenzbereichs	66
30	Beispiel: Auswahl eines geeigneten Referenzbereiches nicht möglich . .	67
31	Beispiel: Benigne echoreiche Milzläsion in der B-Bild und KUS	68
32	Beispiel: Maligne echoreiche Milzläsion in der B-Bild und KUS	68
33	Beispiel: Benigne echoreiche Milzläsion in der B-Bild und KUS	69
34	Diagnostischer Algorithmus zur Einstufung echoreicher Milzherde . .	75
35	Bildkasuistik - Patient 1 Studienkollektiv	88
36	Bildkasuistik - Patient 2 Studienkollektiv	88
37	Bildkasuistik - Patient 3 Studienkollektiv	89
38	Bildkasuistik - Patient 4 Studienkollektiv	89
39	Bildkasuistik - Patient 5 Studienkollektiv	90

40	Bildkasuistik - Patient 6 Studienkollektiv	90
41	Bildkasuistik - Patient 7 Studienkollektiv	91
42	Bildkasuistik - Patient 8 Studienkollektiv	91
43	Bildkasuistik - Patient 9 Studienkollektiv	92
44	Bildkasuistik - Patient 10 Studienkollektiv	92
45	Bildkasuistik - Patient 11 Studienkollektiv	93
46	Bildkasuistik - Patient 12 Studienkollektiv	93
47	Bildkasuistik - Patient 13 Studienkollektiv	94
48	Bildkasuistik - Patient 14 Studienkollektiv	94
49	Bildkasuistik - Patient 15 Studienkollektiv	95
50	Bildkasuistik - Patient 16 Studienkollektiv	95
51	Bildkasuistik - Patient 17 Studienkollektiv	96
52	Bildkasuistik - Patient 18 Studienkollektiv	97
53	Bildkasuistik - Patient 19 Studienkollektiv	98
54	Bildkasuistik - Patient 20 Studienkollektiv	99
55	Bildkasuistik - Patient 21 Studienkollektiv	100
56	Bildkasuistik - Patient 22 Studienkollektiv	100
57	Bildkasuistik - Patient 23 Studienkollektiv	101
58	Bildkasuistik - Patient 24 Studienkollektiv	102
59	Bildkasuistik - Patient 25 Studienkollektiv	102
60	Bildkasuistik - Patient 26 Studienkollektiv	103
61	Bildkasuistik - Patient 27 Studienkollektiv	104
62	Bildkasuistik - Patient 28 Studienkollektiv	105
63	Bildkasuistik - Patient 29 Studienkollektiv	105
64	Bildkasuistik - Patient 30 Studienkollektiv	106
65	Bildkasuistik - Patient 31 Studienkollektiv	106
66	Bildkasuistik - Patient 32 Studienkollektiv	107
67	Bildkasuistik - Patient 33 Studienkollektiv	107
68	Bildkasuistik - Patient 34 Studienkollektiv	108
69	Bildkasuistik - Patient 35 Studienkollektiv	108
70	Bildkasuistik - Patient 36 Studienkollektiv	109
71	Bildkasuistik - Patient 37 Studienkollektiv	109
72	Bildkasuistik - Patient 38 Studienkollektiv	110
73	Bildkasuistik - Patient 39 Studienkollektiv	110
74	Bildkasuistik - Patient 40 Studienkollektiv	111
75	Bildkasuistik - Patient 41 Studienkollektiv	112
76	Bildkasuistik - Patient 42 Studienkollektiv	112
77	Bildkasuistik - Patient 43 Studienkollektiv	113
78	Bildkasuistik - Patient 44 Studienkollektiv	113
79	Bildkasuistik - Patient 45 Studienkollektiv	114
80	Bildkasuistik - Patient 46 Studienkollektiv	114
81	Bildkasuistik - Patient 47 Studienkollektiv	115
82	Bildkasuistik - Patient 48 Studienkollektiv	115
83	Bildkasuistik - Patient 49 Studienkollektiv	116
84	Bildkasuistik - Patient 50 Studienkollektiv	116
85	Bildkasuistik - Patient 51 Studienkollektiv	117

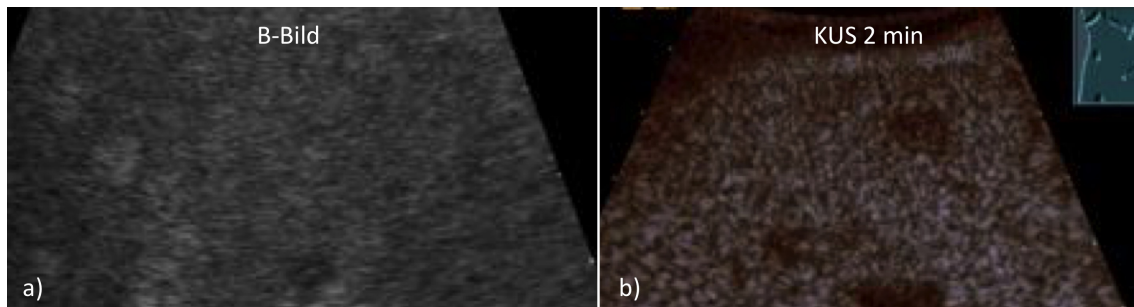
C Tabellenverzeichnis

1	Datenerhebungstabelle der <i>Drop-outs</i>	32
2	Datenerhebungstabelle für das Studienkollektiv	36
3	Charakterisierung der nominellen Variablen (n = 51)	47
4	Charakterisierung der kontinuierlichen Variablen n = 51	48
5	Messwerte zur Morphologie des Kontrastmittelenhancements	49
6	Messwerte zur Intensität des Kontrastmittelenhancements	51
7	Kontrastmittelenhancement von n = 51 echoreichen Milzherden	56
8	Volles logistisches Regressionsmodell bei n = 51 echoreichen Milzherden	57
9	Schrittweise logistische Regression bei n = 51 echoreichen Milzherden .	58
10	Datentabelle Gesamtkollektiv Seite 1	119
11	Datentabelle Gesamtkollektiv Seite 2	120
12	Datentabelle Gesamtkollektiv Seite 3	121

D Anhänge

D.1 Bildkasuistiken - Studienkollektiv

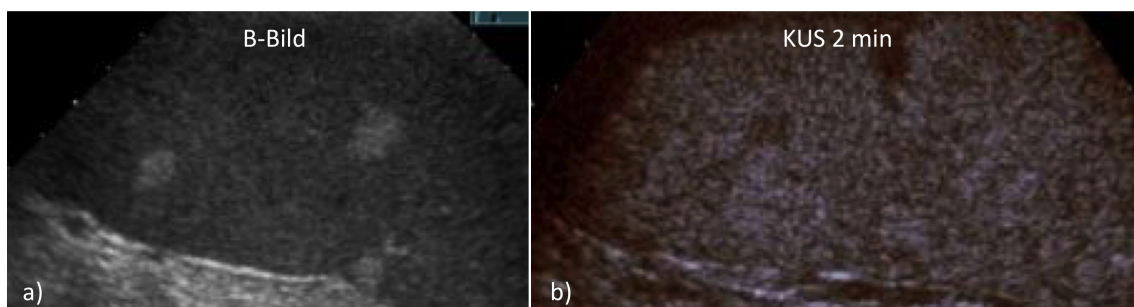
D.1.1 - Bildkasuistik Patient 1



B-Bild = "*Brightness*"-Bild; KUS = Kontrastmittelunterstützte Sonographie; min = Minute/n; Inzidentalom = zufällig in der Routine-Ultraschalluntersuchung entdeckter Milzherd

Abbildung 35: **25-jähriger** Patient mit im **a** B-Bild diffusen echoreichen Milzläsionen. Die Läsionen zeigten eine homogene Echotextur mit einer maximalen Größe von 1 cm. Die Läsionen wurden zufällig in der Routine-Ultraschalluntersuchung entdeckt (Inzidentalome). **b** Darstellung der Läsionen mit Hilfe der KUS. Es zeigte sich in allen Phasen ein Hypoenhancement. Die Läsionen zeigten in 9 Jahren (110 Monaten) keine Größendynamik und wurden als benigne eingestuft.

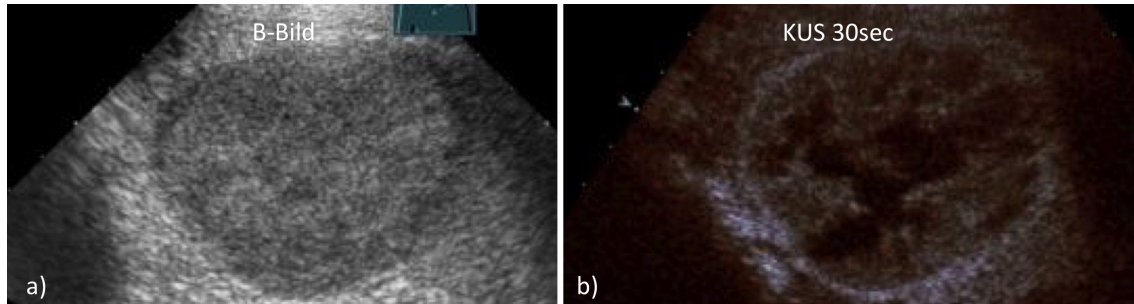
D.1.2 - Bildkasuistik Patient 2



B-Bild = "*Brightness*"-Bild; KUS = Kontrastmittelunterstützte Sonographie; min = Minute/n

Abbildung 36: **67-jähriger** Patient mit multiplen, im **a** B-Bild homogen-echoreichen Milzläsionen (1 cm). **b** In der KUS zeigte sich in allen Zeitintervallen ein Hypoenhancement. Bei dem Patienten war ein myeloproliferatives Syndrom bekannt. Es erfolgte eine Verlaufsbeobachtung über 11 Monate ohne signifikante Größenprogredienz. Die Läsionen wurden als benigne eingestuft.

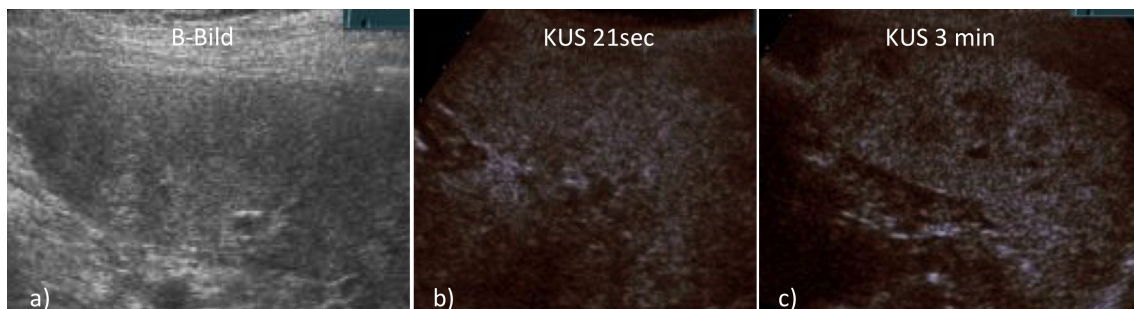
D.1.3 - Bildkasuistik Patient 3



B-Bild = "Brightness"-Bild; KUS = Kontrastmittelunterstützte Sonographie; sec = Sekunde/n

Abbildung 37: **59-jähriger** Patient mit einer im **a** B-Bild inhomogenen, echoreichen Milzläsion (5 cm). **b** Darstellung der Läsion mit Hilfe der KUS. Es zeigte sich hierbei in allen Zeitintervallen ein Hypoenhancement. Es zeigte sich innerhalb von 3 Monaten eine deutliche Größenprogredienz. Es handelte sich bei der echoreichen Läsion am ehesten um eine Metastase eines bekannten medullären C-Zell Karzinoms.

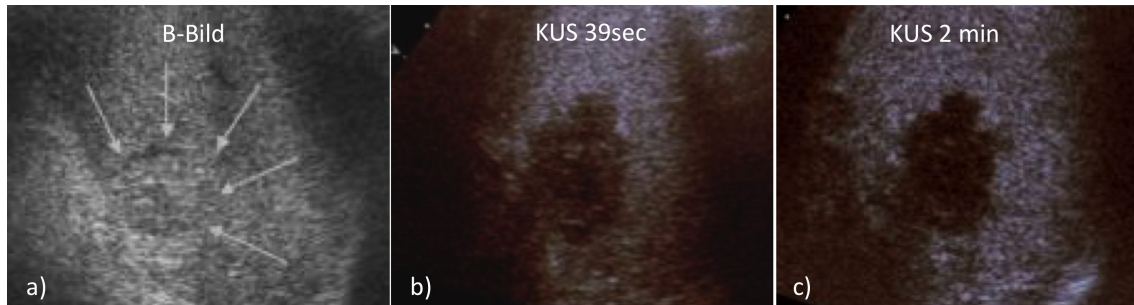
D.1.4 - Bildkasuistik Patient 4



B-Bild = "Brightness"-Bild; KUS = Kontrastmittelunterstützte Sonographie; sec = Sekunde/n; min = Minute/n; Inzidentalom = zufällig entdeckter Milzherd

Abbildung 38: **60-jährige** Patientin mit diffusen Milzherden. Im **a** B-Bild erscheinen die Läsionen echoreich mit einer homogenen Echotextur und einem maximalen Durchmesser von 1,5 cm. Die Läsionen wurden zufällig im Ultraschall entdeckt. **b** - **c** In der KUS kam es in allen Zeitintervallen zu einem Hypoenhancement. In 39 Monaten zeigte sich keine Größenprogredienz. Der Tumor schien benigne, es bestand der Verdacht auf ein Littoralzellangiom.

D.1.5 - Bildkasuistik Patient 5



B-Bild = "Brightness"-Bild; KUS = Kontrastmittelunterstützte Sonographie; sec = Sekunde/n; min = Minute/n

Abbildung 39: **63-jähriger** Patient mit einer in der **a** B-Bild Sonographie echoreichen Milzläsion (Pfeile) (Tumorgröße 2 cm). **b - c** Darstellung der Läsion mit Hilfe der kontrastmittelunterstützten Sonographie. Es zeigt sich in allen Zeitintervallen ein ausgeprägtes Hypoenhancement mit einem verstärkten *Wash-out* in der Spätphase. Es wurde in den Verlaufsuntersuchungen eine Größenprogredienz festgestellt. Es handelte sich am ehesten um eine Metastase des bekannten Pankreas-Karzinoms.

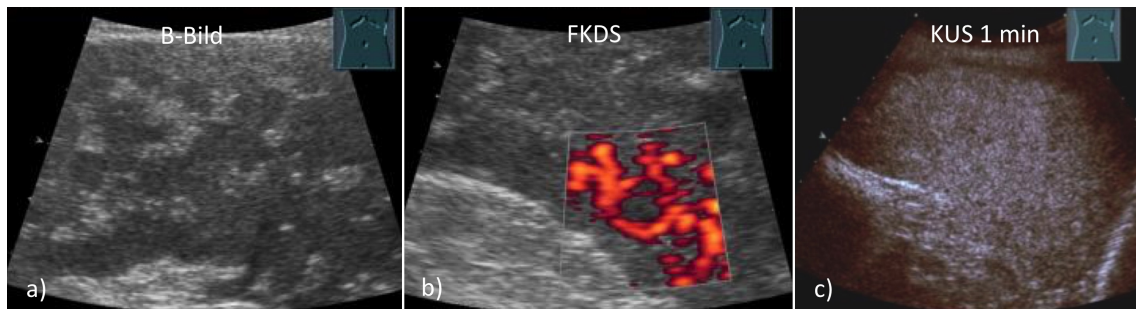
D.1.6 - Bildkasuistik Patient 6



B-Bild = "Brightness"-Bild; KUS = Kontrastmittelunterstützte Sonographie; sec = Sekunde/n; min = Minute/n

Abbildung 40: **64-jähriger** Patient mit einer im **a** B-Bild homogenen echoreichen Milzläsion (1 cm). **b - c** Darstellung der Läsion mit Hilfe der kontrastmittelunterstützten Sonographie. In der KUS zeigte sich in allen untersuchten Zeitintervallen ein schwach ausgeprägtes Hypoenhancement. In den Verlaufsuntersuchungen konnte über einen Zeitraum von 16 Monaten keine Größenprogredienz festgestellt werden und die Läsion wurde deshalb trotz einer bekannten malignen Grunderkrankung als benigne eingestuft.

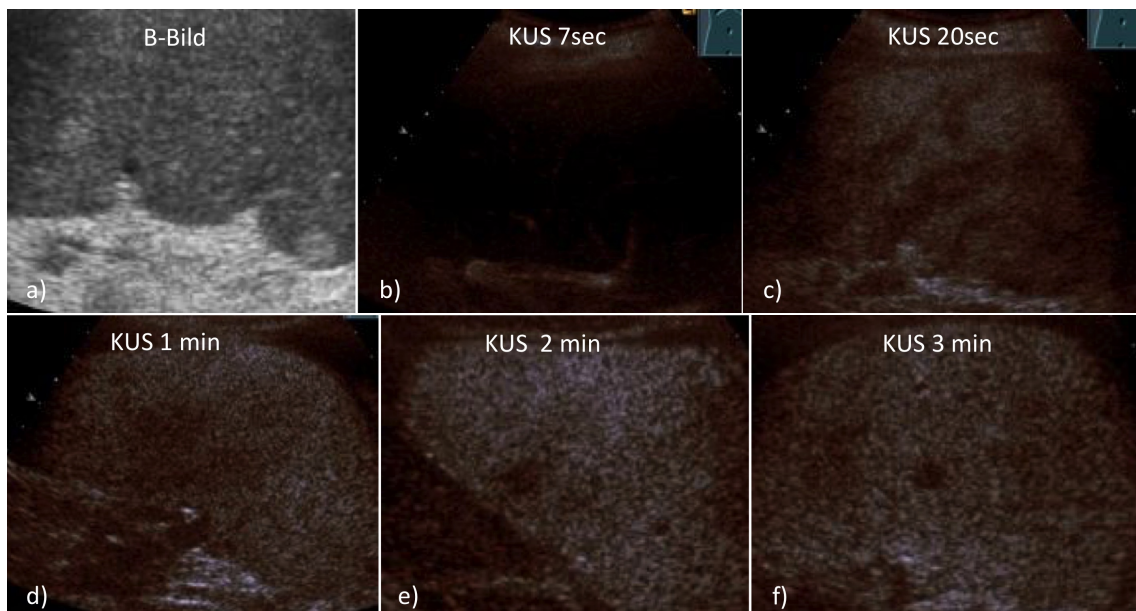
D.1.7 - Bildkasuistik Patient 7



B-Bild = "Brightness"-Bild; KUS = Kontrastmittelunterstützte Sonographie; FKDS = farbkodierte Duplexsonographie; min = Minute/n

Abbildung 41: **66-jährige** Patientin mit einer im **a** B-Bild echoreichen Milzläsion (1 cm). Die Patientin leidet an einer chronisch lymphatischen Leukämie. **b** Darstellung der Gefäßversorgung der Läsion mit Hilfe der farbkodierten Duplexsonographie. **c** KUS-Bild: Es kommt zu einer Anreicherung von Ultraschallkontrastmittel zu allen Zeitpunkten. Insgesamt imponiert die Läsion in der KUS mit einem schwach ausgeprägten Hypoenhancement. Über 37 Monate zeigte sich keine Größenprogredienz. Die Läsion wurde als benigne eingestuft.

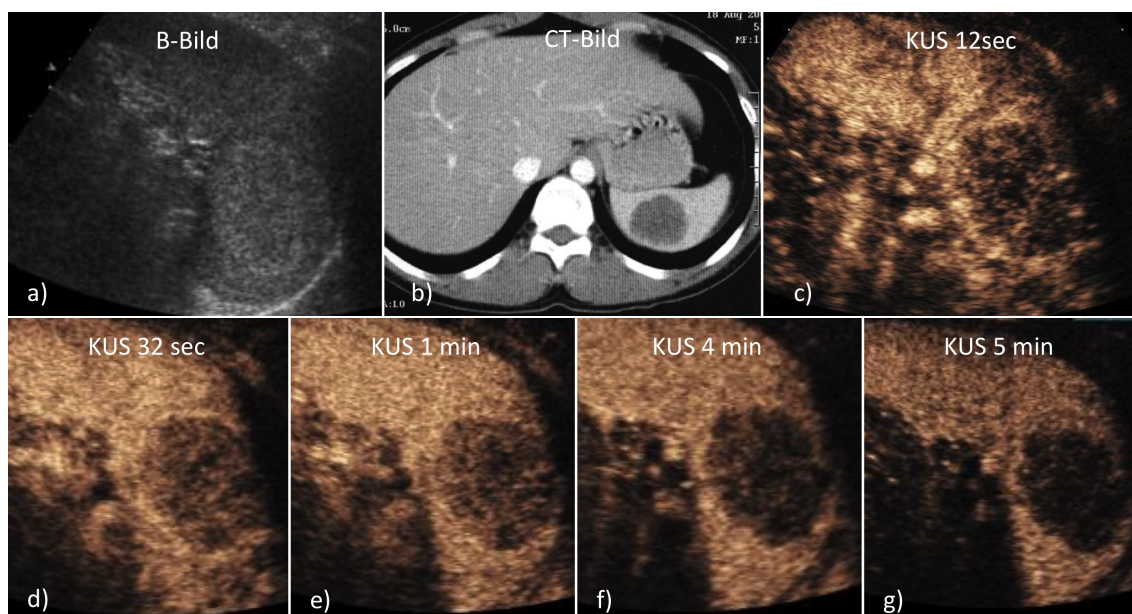
D.1.8 - Bildkasuistik Patient 8



B-Bild = "Brightness"-Bild; KUS = Kontrastmittelunterstützte Sonographie; sec = Sekunde/n; min = Minute/n

Abbildung 42: **64-jährige** Patientin mit einer chronisch lymphatischen Leukämie. Bei einer Nachsorgeuntersuchung wurde eine im **a** B-Bild echoreiche Milzläsion (1,5 cm) entdeckt. Es zeigte sich in 28 Monaten keine Größendynamik. **b - f** Darstellung der Läsion mit Hilfe der kontrastmittelunterstützten Sonographie. Hierbei zeigte die Läsion ein ausgeprägtes *Wash-out*-Phänomen. Es kam zu keinem Zeitpunkt zu einem Iso-, oder Hypoenhancement. Die Läsion wurde als benigne eingestuft.

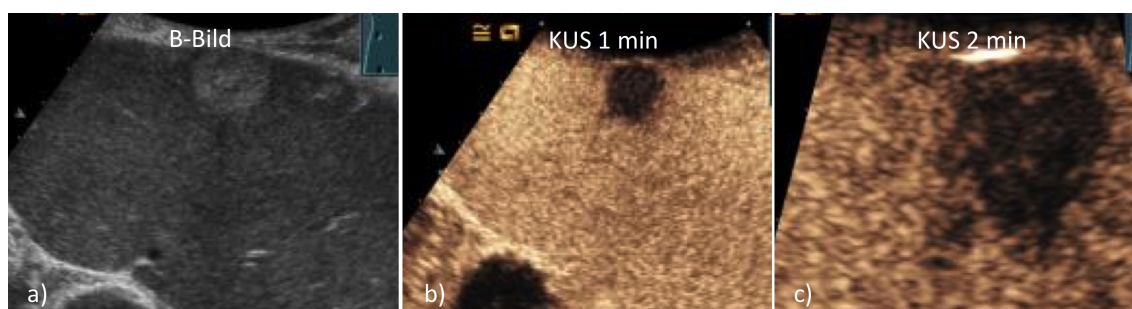
D.1.9 - Bildkasuistik Patient 9



B-Bild = "Brightness"-Bild; KUS = Kontrastmittelunterstützte Sonographie; CT = Computertomographie; sec = Sekunde/n; min = Minute/n; Inzidentalom = zufällig in der Routine-Ultraschalluntersuchung entdeckte Milzläsion

Abbildung 43: **27-jähriger** Patient mit einer in der **a** B-Bild Sonographie echoreichen Milzläsion (2 cm). Die Läsion wurde zufällig entdeckt und ist aufgrund fehlender Größenprogredienz über 74 Monate als benigne einzustufen. **b** Die Milzläsion demaskiert sich in der Computertomographie deutlich. **c - e** In der KUS zeigte sich ein ausgeprägtes Hypoenhancement.

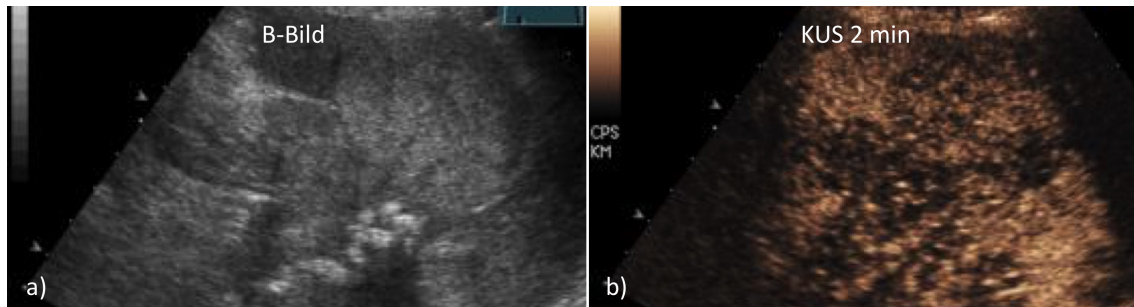
D.1.10 - Bildkasuistik Patient 10



B-Bild = "Brightness"-Bild; KUS = Kontrastmittelunterstützte Sonographie; min = Minute/n

Abbildung 44: **73-jährige** Patientin mit einer chronisch lymphatischen Leukämie. In der **a** B-Bild Sonographie wurde bei einer Nachsorgeuntersuchung eine echoreiche Milzläsion (2 cm) entdeckt. **b - c** Darstellung der Läsion mit Hilfe der kontrastmittelunterstützten Sonographie. Hierbei zeigte sich ein ausgeprägtes Hypoenhancement. Da während eines klinischen Beobachtungszeitraums von über 36 Monaten keine Größenzunahme festgestellt werden konnte, kann dennoch von einer gutartigen Läsion ausgegangen werden.

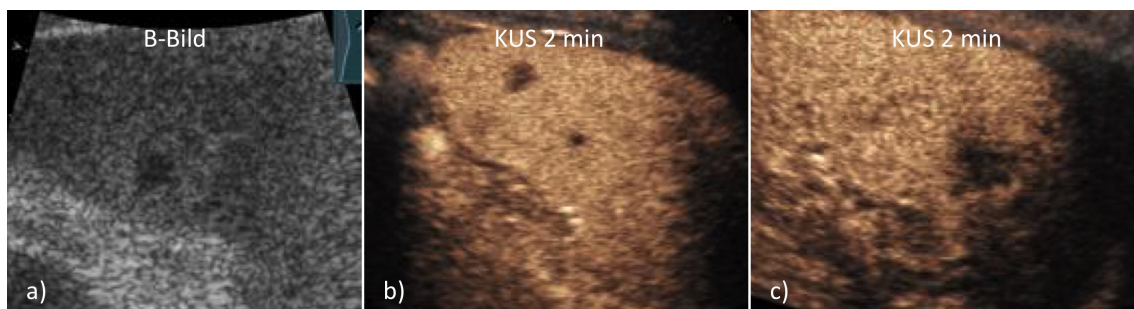
D.1.11 - Bildkasuistik Patient 11



B-Bild = "Brightness"-Bild; KUS = Kontrastmittelunterstützte Sonographie; min = Minute/n

Abbildung 45: **62-jährige** Patientin mit einer in der **a** B-Bild Sonographie echoreichen, inhomogenen Milzläsion (5 cm). **b** Darstellung der Läsion mit Hilfe der kontrastmittelunterstützten Sonographie. Es zeigte sich ein generelles Hypoenhancement mit einem ausgeprägten *Wash-out*-Phänomen. Der Milzherd ist aufgrund seiner Größenzunahme als maligne einzuschätzen. Die Patientin leidet an einem neuroendokrinen Tumor, daher besteht der Verdacht auf eine Milzmetastasierung.

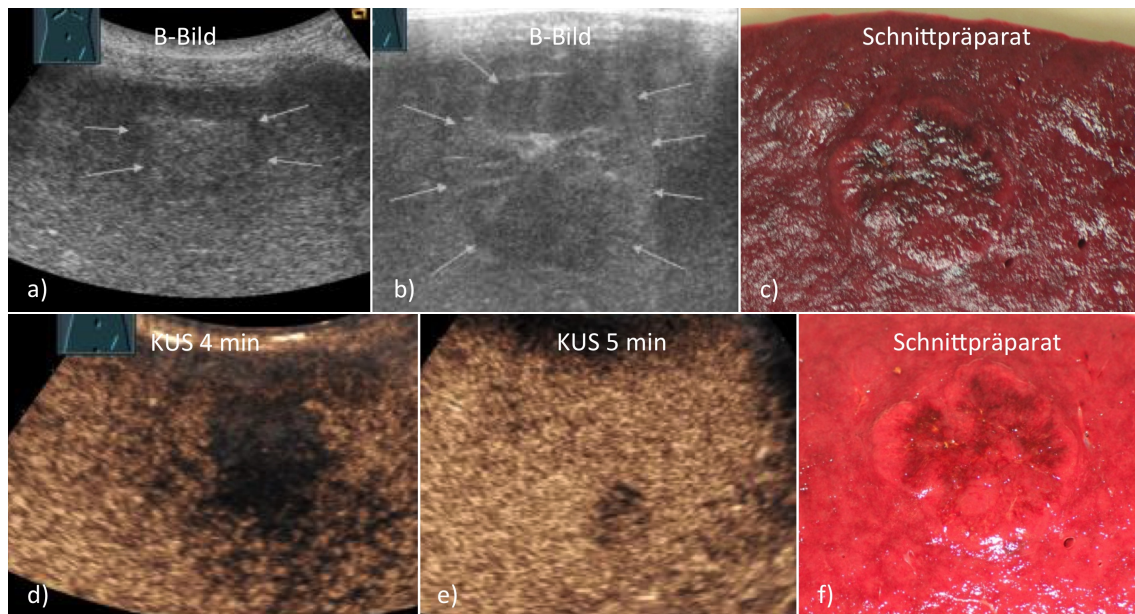
D.1.12 - Bildkasuistik Patient 12



B-Bild = "Brightness"-Bild; KUS = Kontrastmittelunterstützte Sonographie; min = Minute/n

Abbildung 46: **63-jähriger** Patient mit einem im **a** B-Bild echoreichen Rundherd der Milz. Die Läsion hat eine Größe von 2 cm und eine inhomogene Echotextur. **b - c** In der KUS zeigte sich in allen Phasen ein Hypoenhancement. Die Läsion wurde bei einer Nachsorgeuntersuchung eines bekannten Nierenzellkarzinoms entdeckt. Bei einem männlichen Patienten mit einer im B-Bild inhomogenen echoreichen Läsion, einem bekannten Tumorleiden und einem Hypoenhancement in der KUS bestand der hochgradige Verdacht auf einen malignen Milztumor. Es erfolgte deshalb eine histologische Begutachtung. Hierbei zeigte sich ein unauffälliges Hämangiom.

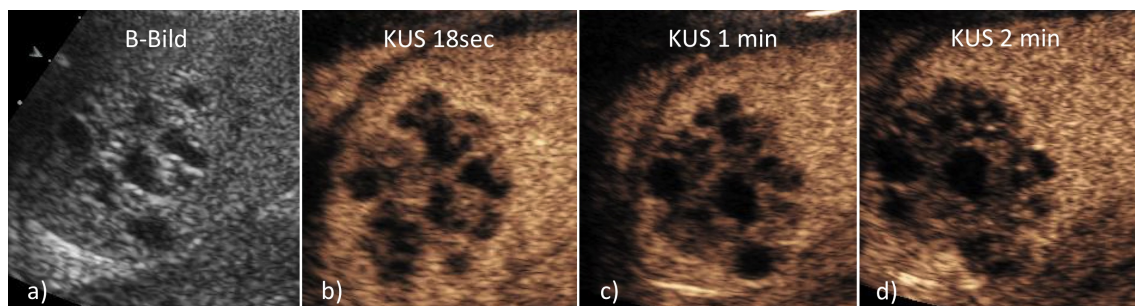
D.1.13 - Bildkasuistik Patient 13



B-Bild = "Brightness"-Bild; KUS = Kontrastmittelunterstützte Sonographie

Abbildung 47: **68-jähriger** Patient mit Schmerzen im linken Oberbauch. Sonographisch fiel ein echoreicher **a+b** Milzherd auf (3 cm Tumorgroße). Die Abbildungen **d + e** zeigen die Darstellung der Läsion in der kontrastmittelunterstützten Sonographie. Hierbei kam es in der Spätphase zu einem Isoenhancement ohne *Wash-out*. Der Patient leidet an einem myeloproliferativen Syndrom. Beim Splenektomie-Präparat **c+f** zeigten sich neben der extremen Splenomegalie Hämatopoeseherde und multiple alte Milzinfarkte. Es handelte sich bei den sonographisch gesehenen Milzläsionen um benigne Milzherde.

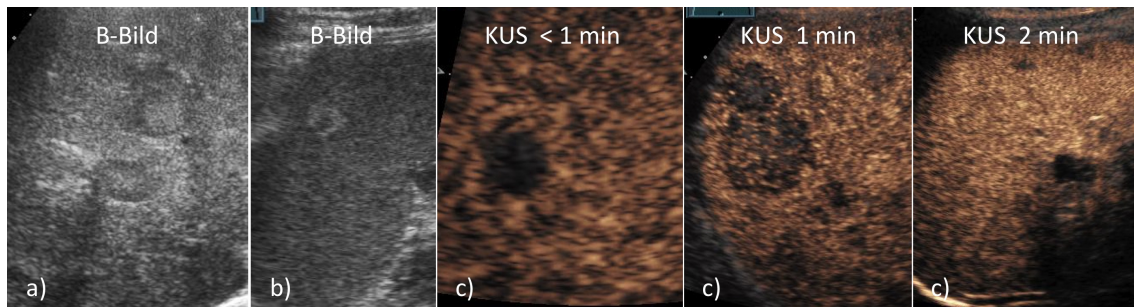
D.1.14 - Bildkasuistik Patient 14



B-Bild = "Brightness"-Bild; KUS = Kontrastmittelunterstützte Sonographie; sec = Sekunde/n; min = Minute/n

Abbildung 48: **67-jähriger** Patient mit einer im B-Bild **a** inhomogenen echoreichen Milzläsion mit einem Durchmesser von 8 cm. Es kam im 2 Jahren zu keiner Größenzunahme. Bei dem Patienten ist ein Nierenzellkarzinom bekannt. **b-d** In der KUS erscheint die Läsion komplex. Es zeigte sich ein deutliches Hypoenhancement mit kontrastmittelaufnehmenden Septierungen. Am ehesten handelte es sich bei dem Herd um eine komplexe Zyste und wurde deshalb als benigne eingestuft.

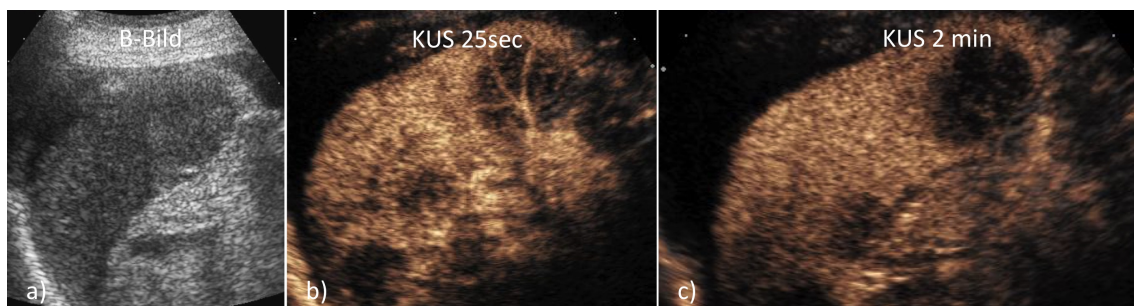
D.1.15 - Bildkasuistik Patient 15



B-Bild = "Brightness"-Bild; KUS = Kontrastmittelunterstützte Sonographie; min = Minute/n

Abbildung 49: **35-jährige** Patientin mit einem 1 cm großen echoreichen, homogenen Milztumor in der B-Bild **a+b** Sonographie. **c - e** In der KUS zeigte sich ein ausgeprägtes Hypoenhancement mit *Wash-out*. Es kam in einem Beobachtungszeitraum von 9 Monaten zu einer deutlichen Größenzunahme. Am ehesten handelte es sich um eine Metastase des bekannten malignen Melanoms.

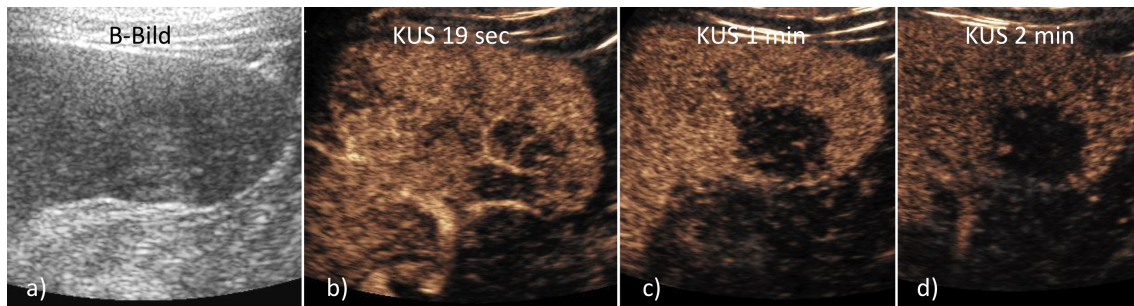
D.1.16 - Bildkasuistik Patient 16



B-Bild = "Brightness"-Bild; KUS = Kontrastmittelunterstützte Sonographie; sec = Sekunde/n; min = Minute/n

Abbildung 50: **68-jähriger** Patient mit einer malignen **a** echoreichen Raumforderung der Milz (4,7 cm). Bei dem Patienten ist ein kolorektales Karzinom bekannt. In der KUS **b-c** imponierte der Tumor mit einem deutlichen Hypoenhancement. Früharteriell zeigte sich ein großes arterielles Gefäß. Aufgrund einer Größenprogredienz wurde die Läsion als maligne eingestuft. Es handelte sich am ehesten um eine Metastase des kolorektalen Karzinoms.

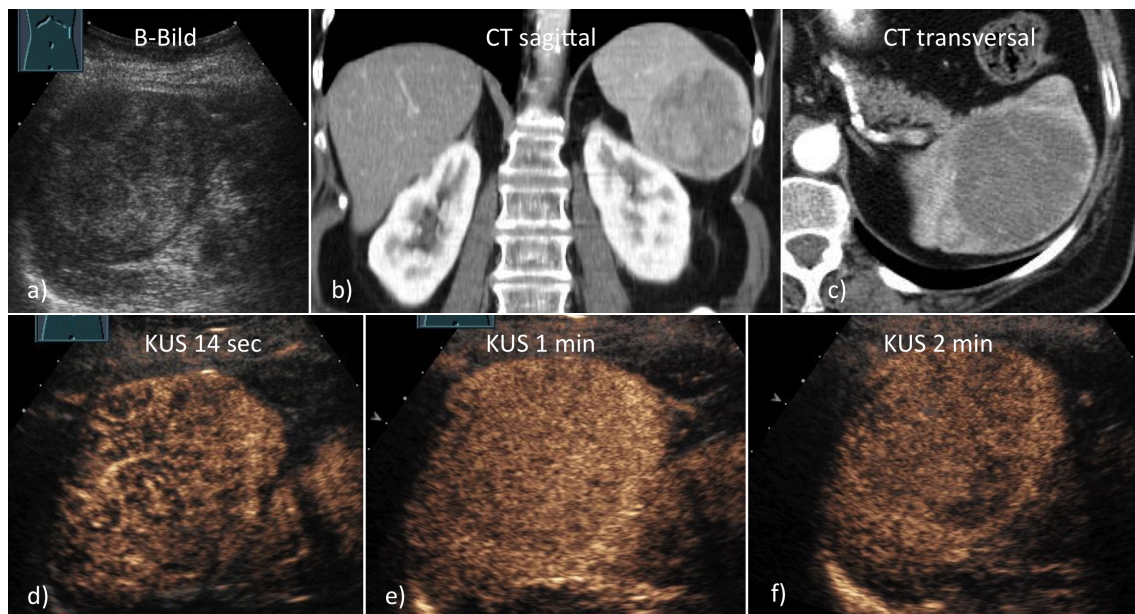
D.1.17 - Bildkasuistik Patient 17



B-Bild = "Brightness"-Bild; KUS = Kontrastmittelunterstützte Sonographie; sec = Sekunde/n; min = Minute/n

Abbildung 51: **49-jähriger** Patient mit einer im B-Bild **a** 2 cm großen, echoreichen Raumforderung der Milz. Es erfolgte eine Verlaufsbeobachtung über 13 Monate. Hierbei zeigte sich eine deutliche Größenprogredienz. Bei dem Patienten war ein Morbus Hodgkin bekannt. **b - d** Darstellung mit Hilfe der kontrastmittelunterstützten Sonographie. In der KUS imponierte ein ausgeprägtes Hypoenhancement. Arteriell zeigt sich eine starke arterielle Vaskularisierung. Der Prozess wurde als maligne eingestuft.

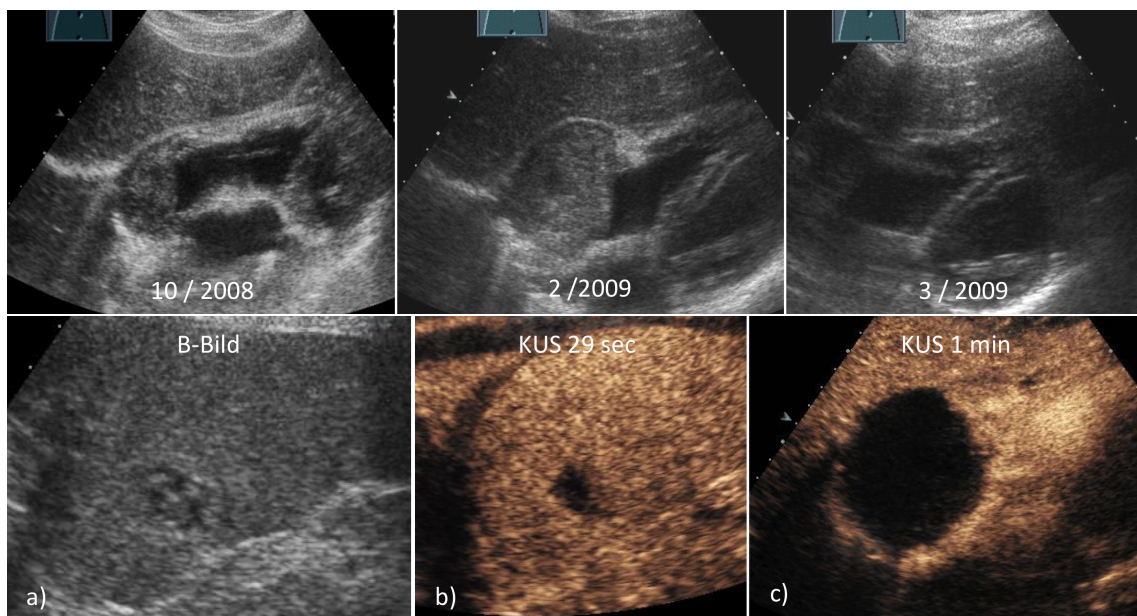
D.1.18 - Bildkasuistik Patient 18



B-Bild = "Brightness"-Bild; KUS = Kontrastmittelunterstützte Sonographie; CT = Computertomographie; sec = Sekunde/n; min = Minute/n; Inzidentalom = zufällig entdeckter Milzherd

Abbildung 52: **71-jährige** Patientin mit einer zufällig im Ultraschall entdeckten echoreichen Raumforderung. Im B-Bild **a** imponierte die Läsion mit einer Größe von 6 cm. **b + c** Die Milzläsion demarkierte sich deutlich in der Computertomographie. **d - f** Kontrastmittelsonographie der Läsion. Es zeigte sich ein Isoenhancement in allen Zeitintervallen. Bei starken Schmerzen erfolgte eine Splenektomie. Es zeigte sich histologisch ein benigner Milzherd vom Typ Hamartom/Splenom.

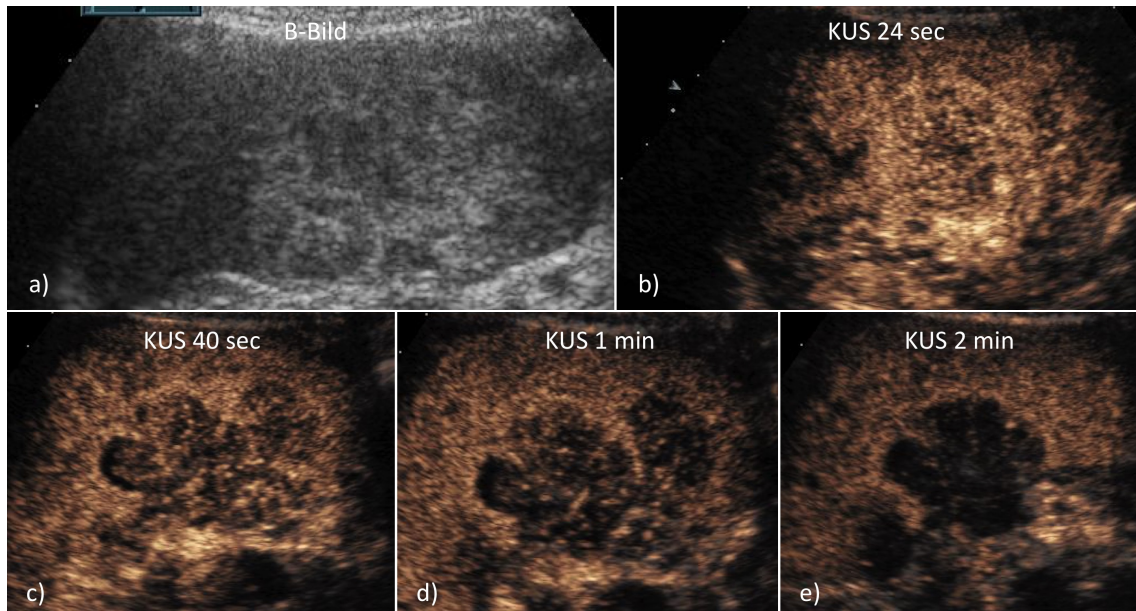
D.1.19 - Bildkasuistik Patient 19



B-Bild = "Brightness"-Bild; KUS = Kontrastmittelunterstützte Sonographie; sec = Sekunde/n; min = Minute/n

Abbildung 53: **54-jährige** Patientin mit einem Angiosarkom des rechten Vorhofs (Bilder 1 bis 3 im zeitlichen Verlauf). Die Patientin klagte über Schmerzen im linken Oberbauch. In der Milz zeigte sich sonographisch eine echoreiche Läsion im B-Bild **a** mit einem Durchmesser von 1 cm. **b+c** Kontrastmittelsonographie der Milz. Es zeigte sich ein ausgeprägtes Hypoenhancement der echoreichen Läsion. Es bestand daher der Verdacht auf Milzmetastasierung. Die erfolgte Splenektomie bestätigte diesen Verdacht.

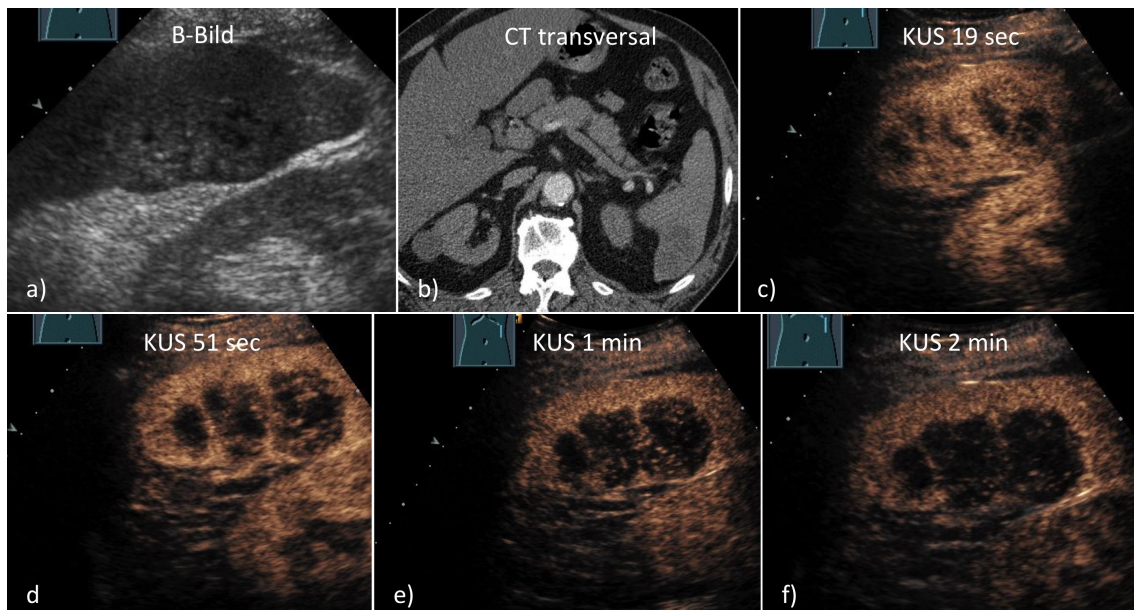
D.1.20 - Bildkasuistik Patient 20



B-Bild = "Brightness"-Bild; KUS = Kontrastmittelunterstützte Sonographie; sec = Sekunde/n; min = Minute/n

Abbildung 54: **80-jährige** Patientin mit einem echoreichen Milzherd bei bekanntem Ovarial-Karzinom. **a** Die Läsion misst 4 cm im B-Bild. **b - e** Darstellung in der KUS. Es kommt zu einem *Wash-out*. Bei Größenprogredienz und positiver Tumoranamnese wurde die Läsion als maligne eingestuft.

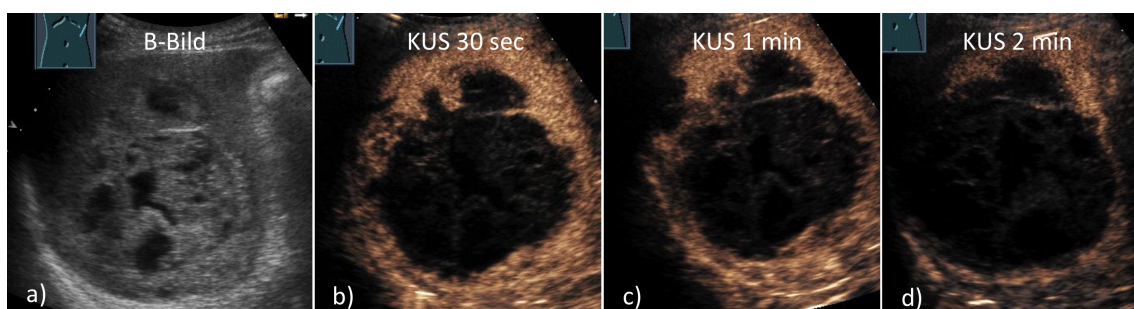
D.1.21 - Bildkasuistik Patient 21



B-Bild = "Brightness"-Bild; KUS = Kontrastmittelunterstützte Sonographie; CT = Computertomographie; sec = Sekunde/n; min = Minute/n

Abbildung 55: **68-jähriger** Patient mit einem solitären echoreichen **a** Milzherd im B-Bild. Bei dem Patienten fand sich ein nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom in der Anamnese. **b** Darstellung der Milzherde in der Computertomographie. **c-f** Kontrastmittelsonographie der Milz. Es zeigte sich ein malignitätsverdächtiges Kontrastmittelmuster mit einem ausgeprägten Hypoenhancement und einem *Wash-out*. Es zeigte sich eine Größenprogredienz. Es musste von Metastasen des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms ausgegangen werden.

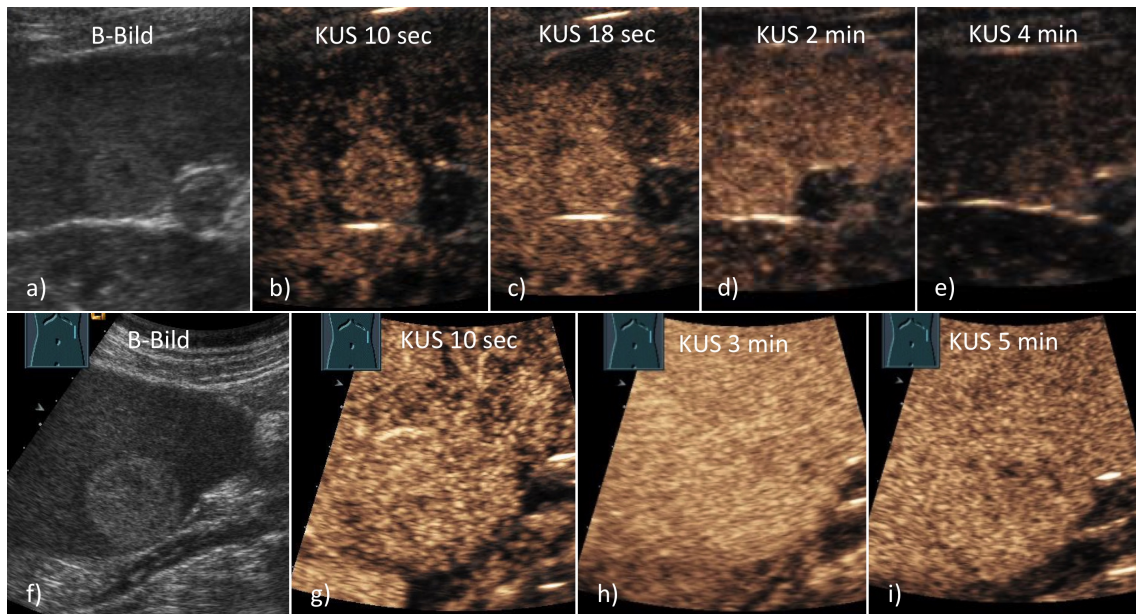
D.1.22 - Bildkasuistik Patient 22



B-Bild = "Brightness"-Bild; KUS = Kontrastmittelunterstützte Sonographie; sec = Sekunde/n; min = Minute/n

Abbildung 56: **64-jährige** Patientin mit einem Endometrium-Karzinom in der Anamnese. In der Milz stellte sich eine 6 cm große echoreiche **a** Raumforderung dar. Es war über 13 Monate keine Größenzunahme festzustellen. **b-d** Kontrastmittelsonographie der Milz. Die Läsion nahm nur im Randbereich Kontrastmittel auf. Die Läsion wurde als benigne eingeschätzt.

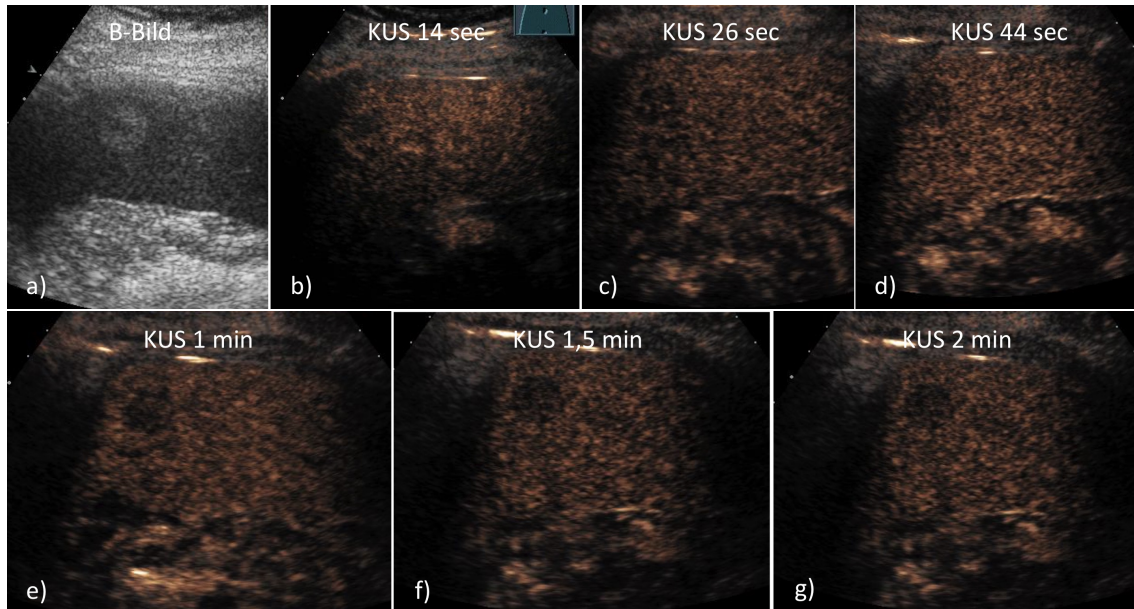
D.1.23 - Bildkasuistik Patient 23



B-Bild = "Brightness"-Bild; KUS = Kontrastmittelunterstützte Sonographie; sec = Sekunde/n; min = Minute/n;

Abbildung 57: **61-jährige** Patientin mit einem niedrig-malignen Non-Hodgkin-Lymphom und anamnestisch bekannten Mamma-Karzinom. Der echoreiche Rundherd wurde über 49 Monate beobachtet. Es konnte keine Größenwachstum festgestellt werden. Es erfolgte eine Kontrastmittelsonographie zu zwei Zeitpunkten. **a-e** Ultraschalluntersuchung im April 2009 und **f-i** Ultraschall der Milz im Januar 2012. Zu beiden Untersuchungszeitpunkten kam es zu einer verstärkten Kontrastmittelaufnahme der Läsion (Hyperenhancement). Die Läsion wurde als benigne eingestuft.

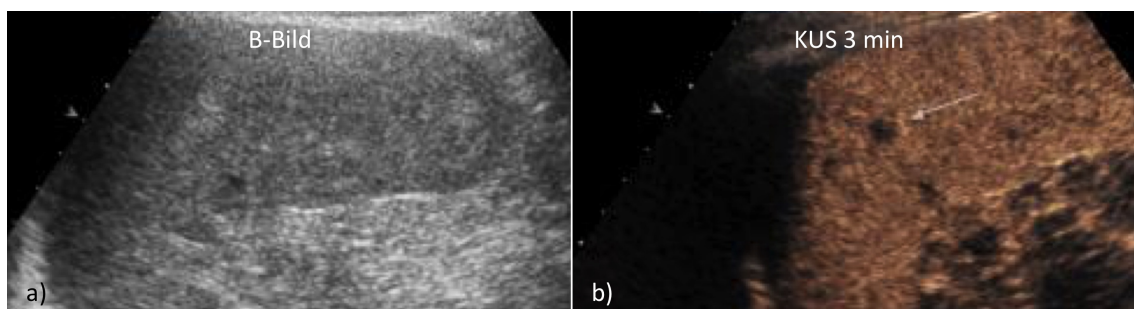
D.1.24 - Bildkasuistik Patient 24



B-Bild = "Brightness"-Bild; KUS = Kontrastmittelunterstützte Sonographie; sec = Sekunde/n; min = Minute/n

Abbildung 58: Bei einem **56-jährigen** Patienten mit einer bekannten akuten myeloischen Leukämie wurde in der Milzsonographie ein echoreicher Herd mit einer Größe von 1 cm entdeckt. **b - g** KUS. Die Läsion nahm im Vergleich zum umliegenden Milzgewebe weniger Kontrastmittel auf und erschien deshalb mit einem Hypoenhancement. Es zeigte sich in den Verlaufsuntersuchungen eine Größendynamik. In der Obduktion bestätigte sich der Verdacht einer Leukämieinfiltration der Milz.

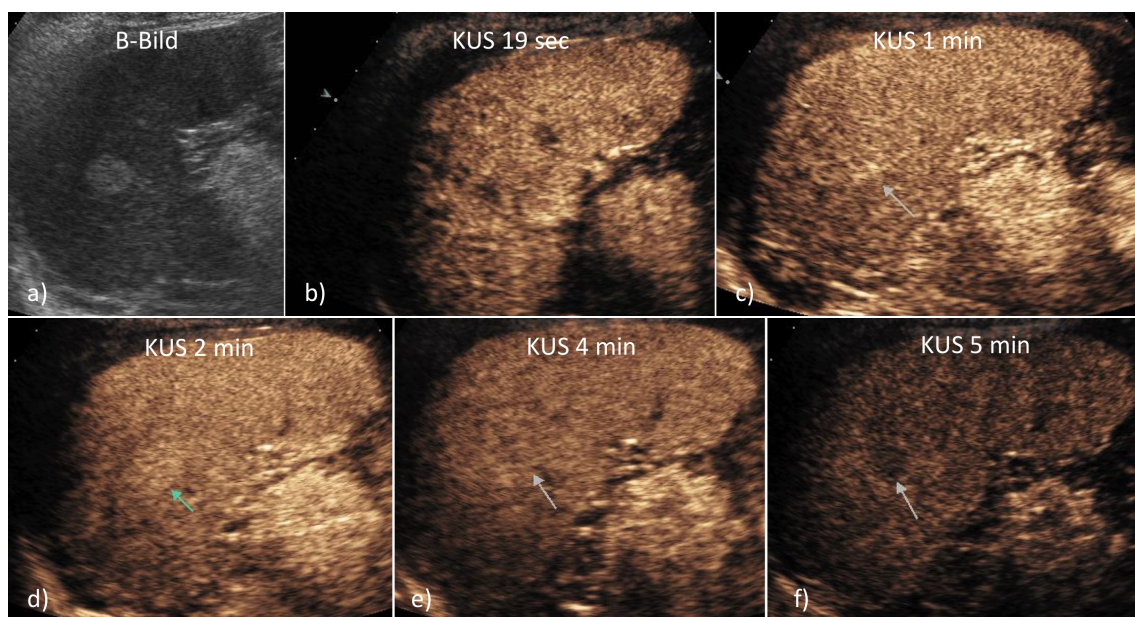
D.1.25 - Bildkasuistik Patient 25



B-Bild = "Brightness"-Bild; KUS = Kontrastmittelunterstützte Sonographie; min = Minute/n

Abbildung 59: **34-jähriger** Patient mit einem echoreichen Milzherd von 1 cm Größe. Wegen des Verdachts einer Metastase seines bekannten Magen-Karzinom wurde eine Splenektomie angeraten und durchgeführt. Im Splenektomiepräparat zeigte sich ein benigner vaskulärer Tumor vom Typ eines Hämangioms. **b** In der KUS kam es zu einem Hypoenhancement.

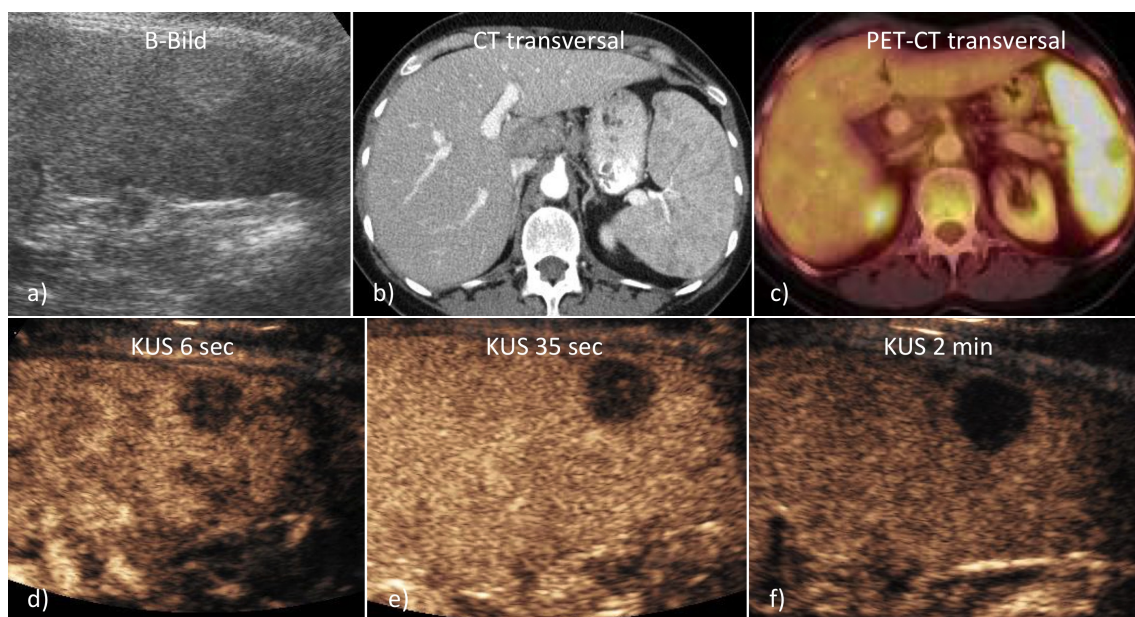
D.1.26 - Bildkasuistik Patient 26



B-Bild = "Brightness"-Bild; KUS = Kontrastmittelunterstützte Sonographie; sec = Sekunde/n; min = Minute/n

Abbildung 60: **71-jährige** Patientin mit zufällig im Ultraschall entdeckten echoreichen Milzherd (1cm). Über 37 Monate konnte kein Größenwachstum festgestellt werden. **b - f** Darstellung der Läsion (Pfeile) in der KUS. Bei der Läsion kam es in der ersten Minute nach Kontrastmittelapplikation zu einem Hypoenhancement, gefolgt von einem Hyperenhancement bis 4 Minuten nach KM-Injektion. Die Läsion zeigte ein langsames *Wash-out* in der Spätphase. Die Läsion wurde als benigne eingestuft. Das Kontrastmittelverhalten war typisch für eine benigne Läsion.

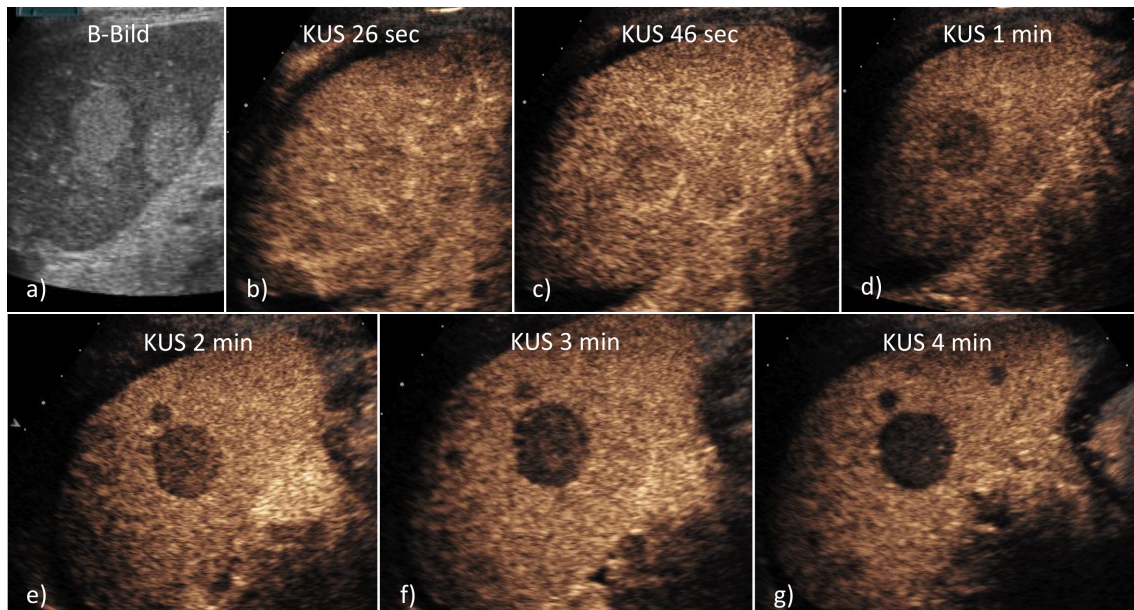
D.1.27 - Bildkasuistik Patient 27



B-Bild = "Brightness"-Bild; KUS = Kontrastmittelunterstützte Sonographie; CT = Computertomographie; PET-CT = Positronen-Emissions-Tomographie-Computertomographie; sec = Sekunde/n; min = Minute/n

Abbildung 61: **55-jährige** Patientin mit bekanntem Morbus Hodgkin In der B-Bild-Sonographie **a** zeigte sich eine echoreiche Läsion von 2 cm Durchmesser. Es erfolgte eine Verlaufsuntersuchung über 46 Monate. Es kam zu keiner Größendynamik. **b** In der Computertomographie lässt sich die Läsion nur schlecht abgrenzen. **c** Die Positronen-Emissions-Tomographie zeigt eine verminderte Glucoseutilisation. **d - f** Darstellung der Läsion durch Ultraschallkontrastmittel. Es zeigt sich durchweg ein ausgeprägtes Hypoenhancement. Die Läsion wurde als benigne eingestuft.

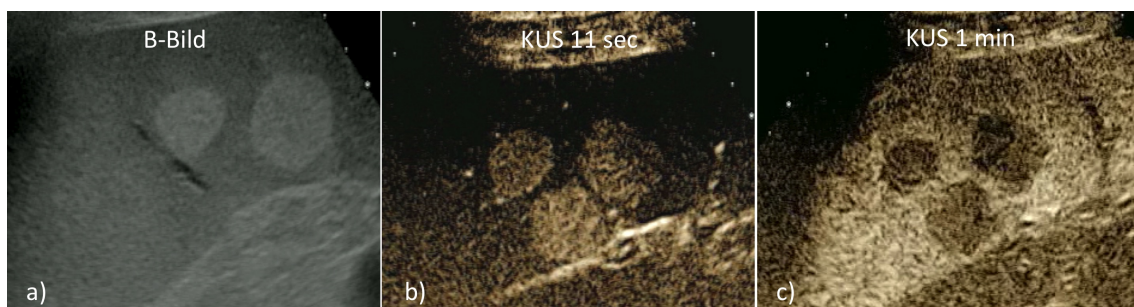
D.1.28 - Bildkasuistik Patient 28



B-Bild = "Brightness"-Bild; KUS = Kontrastmittelunterstützte Sonographie; sec = Sekunde/n; min = Minute/n

Abbildungung 62: **77-jähriger** Patient mit einem echoreichen Milzherd (2 cm). Bei dem Patienten ist ein neuroendokriner Tumor bekannt. Es kam innerhalb von 12 Monaten zu einer deutlichen Größenzunahme der Läsion. **b - g** Darstellung der Läsion in der KUS. Die Läsion zeigte ein schnelles und ausgeprägtes *Wash-out*. Es kam zu allen Zeitpunkten zu einer verminderten Kontrastmittelaufnahme. Die Läsion wurde als maligne eingestuft.

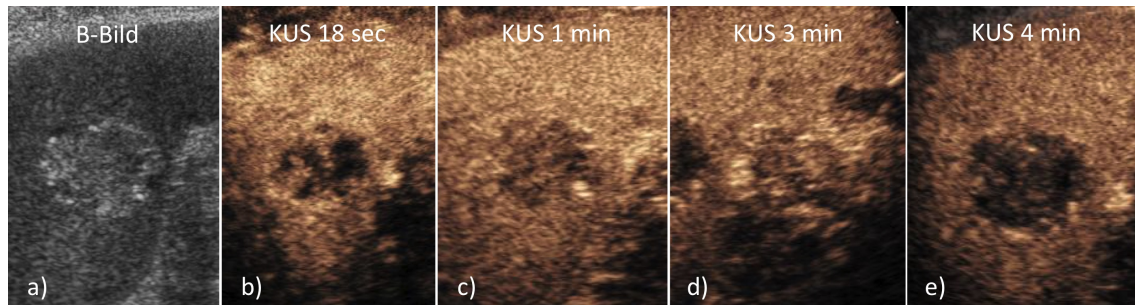
D.1.29 - Bildkasuistik Patient 29



B-Bild = "Brightness"-Bild; KUS = Kontrastmittelunterstützte Sonographie; sec = Sekunde/n; min = Minute/n

Abbildungung 63: **61-jähriger** Patient mit histologisch gesicherten benignen Milzherd vom Typ eines Littoralzellangioms. Der im B-Bild **a** echoreiche Tumor hatte einen Durchmesser von 2 cm. **b - c** Kontrastmittelsonographie der Milzherde. Es kam im Vergleich zum umliegenden Milzgewebe zu einer verfrühten und verstärkten Kontrastmittelaufnahme der Läsion (Hyperenhancement), gefolgt von einer verminderten Kontrastmittelaufnahme (Hypoenhancement) nach einer Minute.

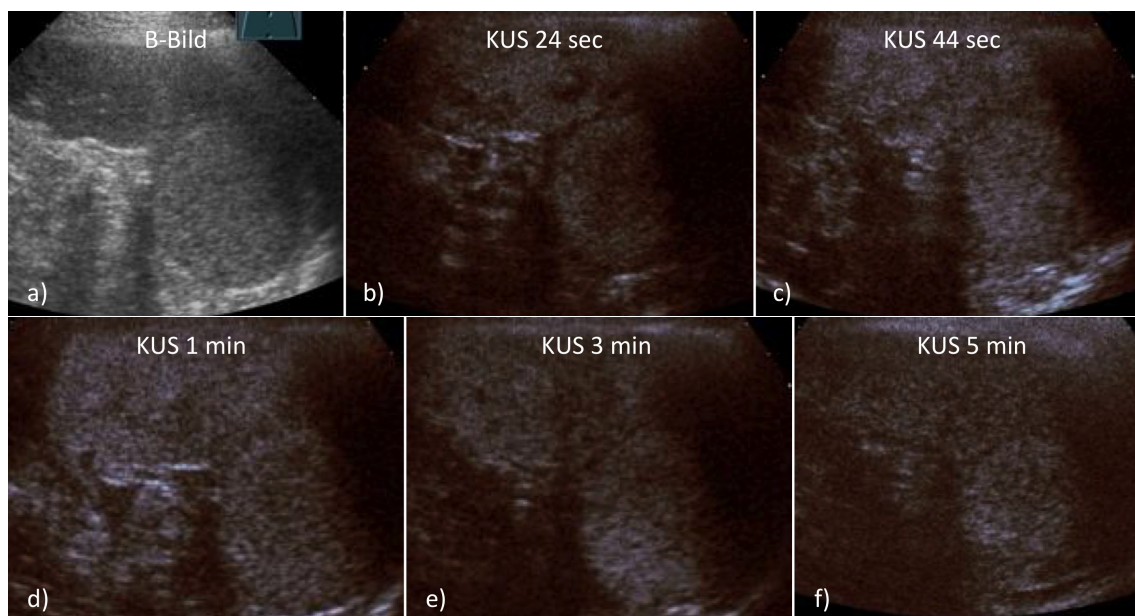
D.1.30 - Bildkasuistik Patient 30



B-Bild = "Brightness"-Bild; KUS = Kontrastmittelunterstützte Sonographie; sec = Sekunde/n; min = Minute/n; Inzidentalom = zufällig im Ultraschall entdeckter Tumor

Abbildung 64: **76-jähriger** Patient mit einem benignen echoreichen Rundherd der Milz von 3 cm Größe (Inzidentalom). Über 20 Jahre zeigte sich keine Größendynamik. **b - e** Die Kontrastmittelsonographie zeigte durchweg eine verminderte Kontrastmittelaufnahme.

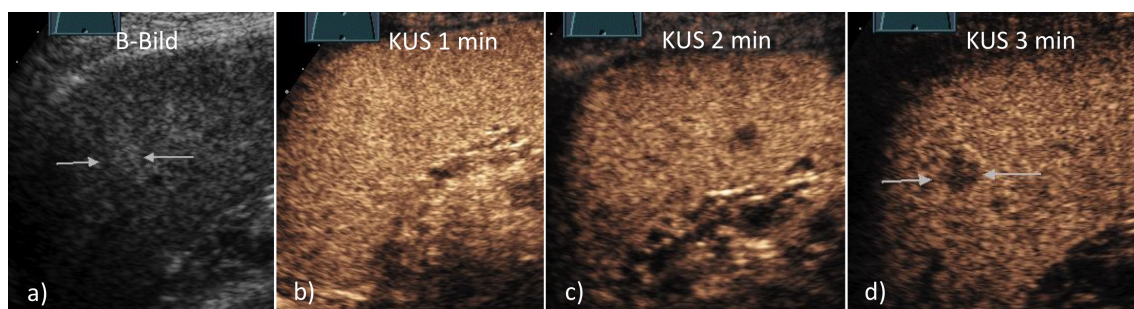
D.1.31 - Bildkasuistik Patient 31



B-Bild = "Brightness"-Bild; KUS = Kontrastmittelunterstützte Sonographie; sec = Sekunde/n; min = Minute/n; Inzidentalom = zufällig entdeckter Tumor

Abbildung 65: **80-jährige** Patientin mit einem bei Erstdiagnose 4 cm großen, echoreichen **a** Rundherd der Milz. Der Milzherd wurde in einer Routine-Ultraschalluntersuchung zufällig entdeckt (Inzidentalom). Die Läsion zeigte sich im Verlauf größenprogredient. **b-f** Kontrastmittelsonographie: Hierbei zeigte sich ein Hypo- bis Isoenhancement. Die Läsion wurde aufgrund der Größenprogredienz als maligne eingestuft. Differentialdiagnostisch musste auch an ein Splenom gedacht werden.

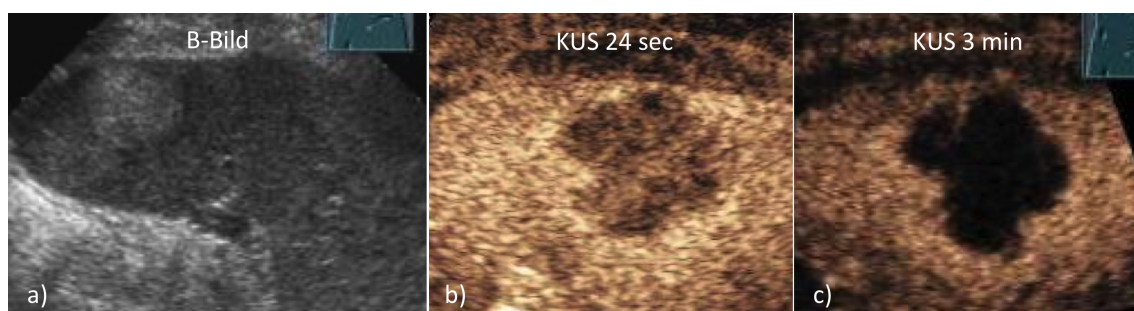
D.1.32 - Bildkasuistik Patient 32



B-Bild = "Brightness"-Bild; KUS = Kontrastmittelunterstützte Sonographie; sec = Sekunde/n; min = Minute/n

Abbildung 66: Histologisch gesichertes Littoralzellangiom bei einem **64-jährigen** Patienten. Der Tumor stellte sich im **a** B-Bild als echoreiche Läsion (1 cm) dar. Bei dem Patienten ist anamnestisch ein Magen-Karzinom bekannt. **b-d** Darstellung in der Kontrastmittelsonographie. Nach einer Minute zeigte sich ein Hypoenhancement gefolgt von einem langsamen *Wash-out* der Läsion.

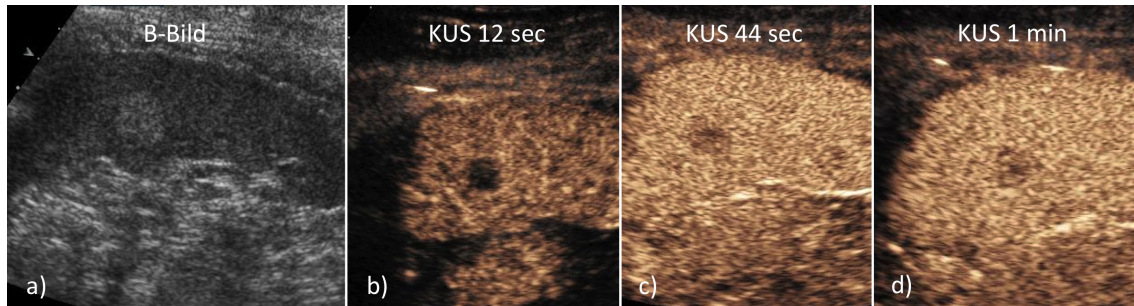
D.1.33 - Bildkasuistik Patient 33



B-Bild = "Brightness"-Bild; KUS = Kontrastmittelunterstützte Sonographie; sec = Sekunde/n; min = Minute/n; Inzidentalom = zufällig im Routine-Ultraschall gefundener Tumor

Abbildung 67: **64-jährige** Patientin mit einem über 96 Monate größenkonstanten, echoreichen Milzherd (3 cm) **a**. Bei der Patientin ist keine bösartige Grunderkrankung bekannt. Der Milzherd wurde zufällig entdeckt (Inzidentalom). **b + c** In der KUS zeigte sich die Läsion mit einem Hypoenhancement. Bei einem größenkonstanten Herd ohne maligne Grunderkrankung konnte von einer benignen Läsion ausgegangen werden.

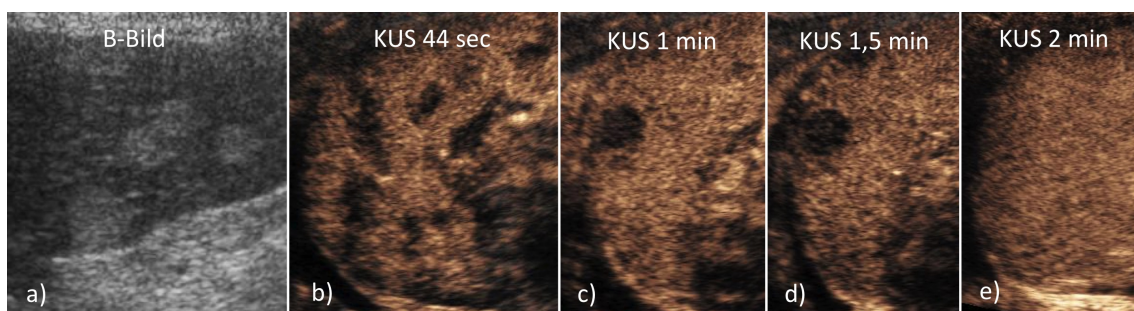
D.1.34 - Bildkasuistik Patient 34



B-Bild = "*Brightness*"-Bild; KUS = Kontrastmittelunterstützte Sonographie; sec = Sekunde/n; min = Minute/n

Abbildung 68: **52-jährige** Patientin mit zufällig im Ultraschall entdeckten, echoreichen **a** Rundherd (Inzidentalom). Keine Größenzunahme über 58 Monate feststellbar. **b-d** Kontrastmittelsonographie mit einem schwach ausgeprägten Hypoenhancement. Die Läsion wurde als benigne eingestuft.

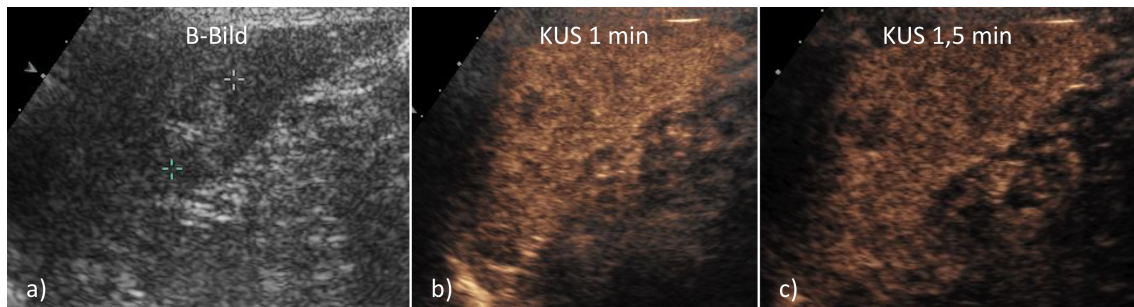
D.1.35 - Bildkasuistik Patient 35



B-Bild = "*Brightness*"-Bild; KUS = Kontrastmittelunterstützte Sonographie; sec = Sekunde/n; min = Minute/n

Abbildung 69: **77-jährige** Patientin mit multiplen, zufällig im Ultraschall entdeckten, echoreichen Milzläsionen bis 1 cm Durchmesser. Über 14 Monate zeigten sich die Herde größenkonstant. **b-e** Die KUS zeigte ein generelles Hypoenhancement. Die Läsionen waren als benigne einzustufen.

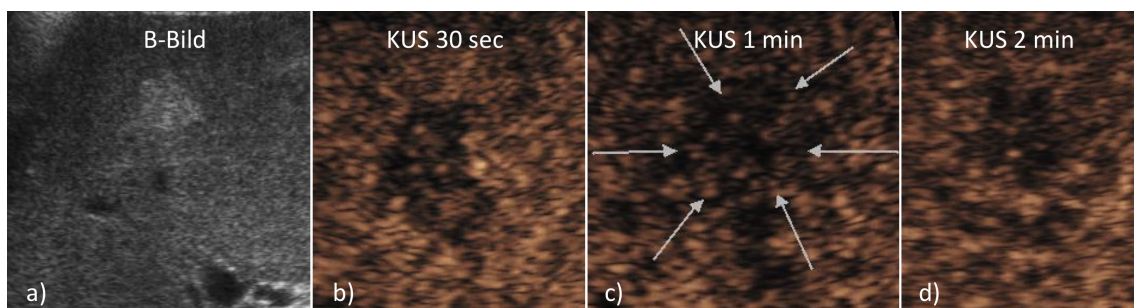
D.1.36 - Bildkasuistik Patient 36



B-Bild = "Brightness"-Bild; KUS = Kontrastmittelunterstützte Sonographie; min = Minute/n

Abbildung 70: **69-jährige** Patientin mit einem zufällig im Ultraschall entdeckten **a** echoreichen Milzherd (1 cm). Es kam in 54 Monaten zu keiner Größendynamik. **b-c** In der KUS fiel ein Hypoenhancement in allen Zeitintervallen auf. Die Läsionen wurden als benigne gewertet.

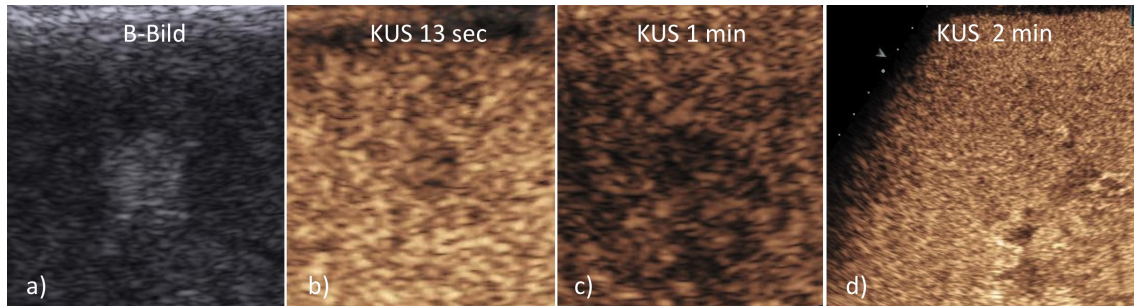
D.1.37 - Bildkasuistik Patient 37



B-Bild = "Brightness"-Bild; KUS = Kontrastmittelunterstützte Sonographie; sec = Sekunde/n; min = Minute/n

Abbildung 71: **69-jähriger** Patient mit einem Non-Hodgkin-Lymphom in der Anamnese. In der **a** B-Bild Sonographie zeigte sich ein echoreicher Tumor (1 cm). Über 54 Monate ließ sich keine Größenzunahme feststellen. Die Läsion wurde deshalb trotz maligner hämatogener Grunderkrankung als benigne eingeschätzt. **b-d** Tumordarstellung in der Kontrastmittelsonographie. Es kam zu einer in allen Zeitintervallen verminderten Kontrastmittelaufnahme.

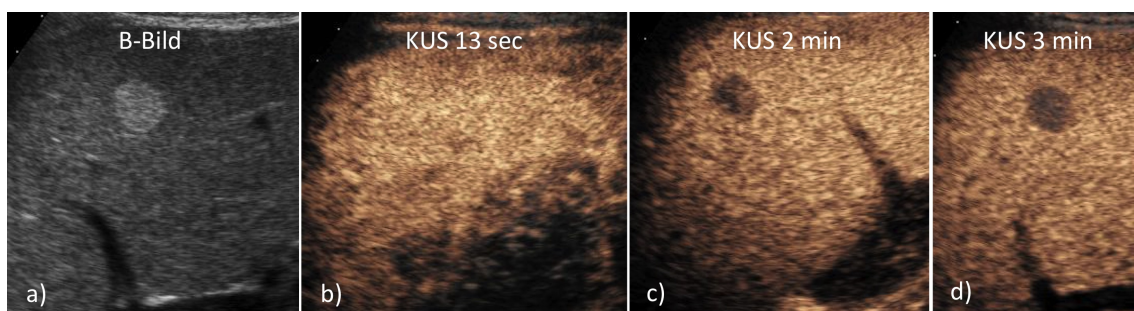
D.1.38 - Bildkasuistik Patient 38



B-Bild = "Brightness"-Bild; KUS = Kontrastmittelunterstützte Sonographie; sec = Sekunde/n; min = Minute/n

Abbildung 72: **72-jähriger** Patient mit gesicherter Leukämieinfiltration der Milz. In der **a** B-Bild Sonographie ließ sich ein echoreicher Rundherd mit einer Größe von 1 cm darstellen. **b-d** Kontrastmittelsonographie der Läsion zu mehreren Zeitpunkten. Es kam zunächst zu einem schwach ausgeprägtem Hypoenhancement gefolgt von einem Isoenhancement. Der Patient verstarb an seiner Grunderkrankung. Es erfolgte eine Obduktion.

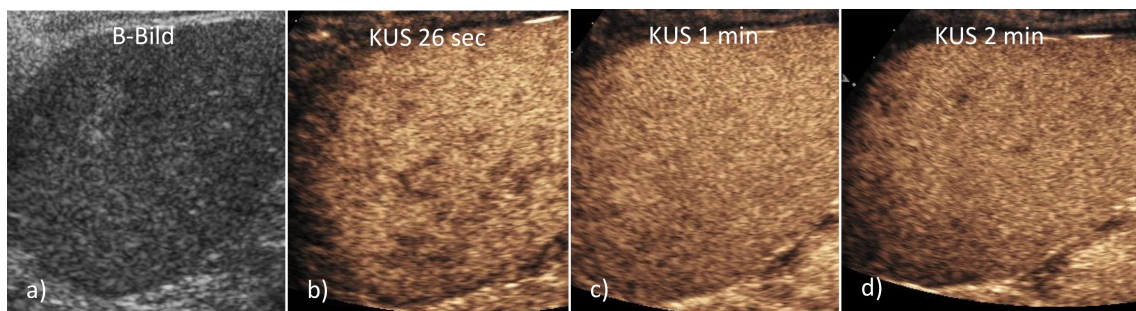
D.1.39 - Bildkasuistik Patient 39



B-Bild = "Brightness"-Bild; KUS = Kontrastmittelunterstützte Sonographie; sec = Sekunde/n; min = Minute/n

Abbildung 73: **67-jähriger** Patient mit einem malignen **a** echoreichen Milzherd (1 cm). Bei dem Patienten ist ein Non-Hodgkin-Lymphom bekannt. **b-d** Kontrastmittelsonographie der Milz. Es kam zu einer verminderten Kontrastmittelaufnahme der Läsion. Bei einer deutlichen Größendynamik musste von einer malignen Läsion ausgegangen werden.

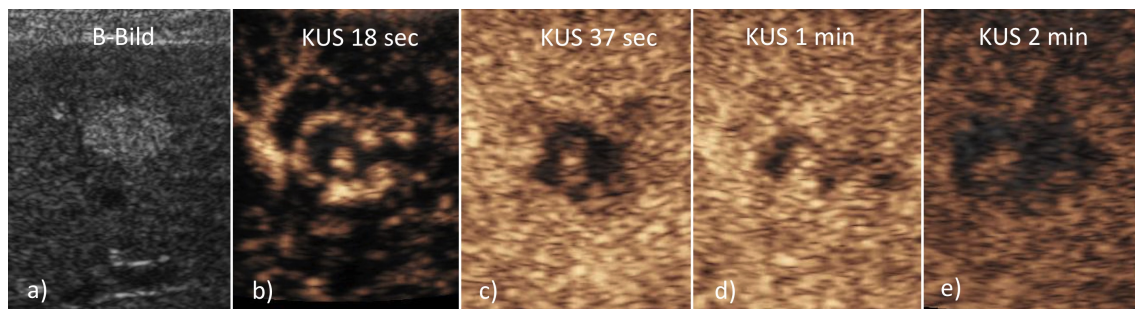
D.1.40 - Bildkasuistik Patient 40



B-Bild = "*Brightness*"-Bild; KUS = Kontrastmittelunterstützte Sonographie; sec = Sekunde/n; min = Minute/n; Inzidentalom = zufällig im Routine-Ultraschall entdeckter Milzherd

Abbildung 74: **74-jährige** Patientin mit einem **a** echoreichen Rundherd der Milz. Innerhalb von 27 Monaten war kein Größenwachstum feststellbar. Die Läsion wurde zufällig entdeckt. **b-d** Kontrastmittelaufnahmen der Milz mit einem isoechogenen Enhancementmuster der Läsion. Die Läsion konnte als benigne eingestuft werden.

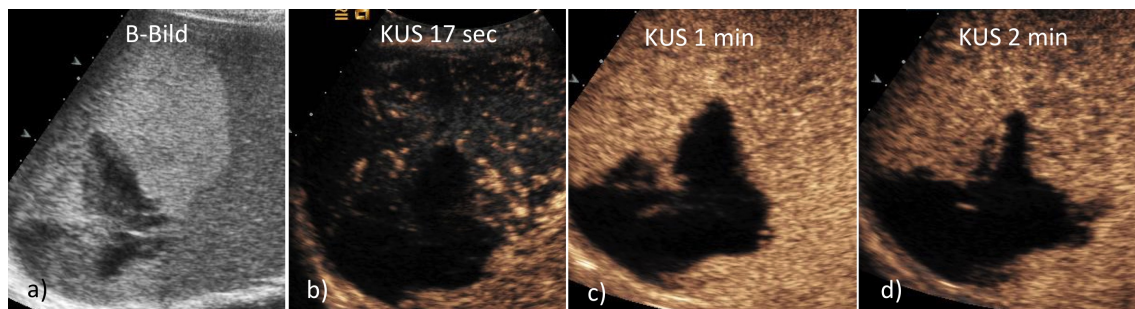
D.1.41 - Bildkasuistik Patient 41



B-Bild = "Brightness"-Bild; KUS = Kontrastmittelunterstützte Sonographie; sec = Sekunde/n; min = Minute/n

Abbildung 75: **61-jährige** Patientin mit einem 2 cm großen im **a** B-Bild echo-reichen Milzherd. Innerhalb eines halben Jahres war es zu keiner Größenzunahme gekommen. **b-e** Kontrastmittelsonographie der Milzherde. Die Läsionen zeigten ein schwach ausgeprägtes Hypoenhancement. Der Tumor wurde als benigne eingestuft.

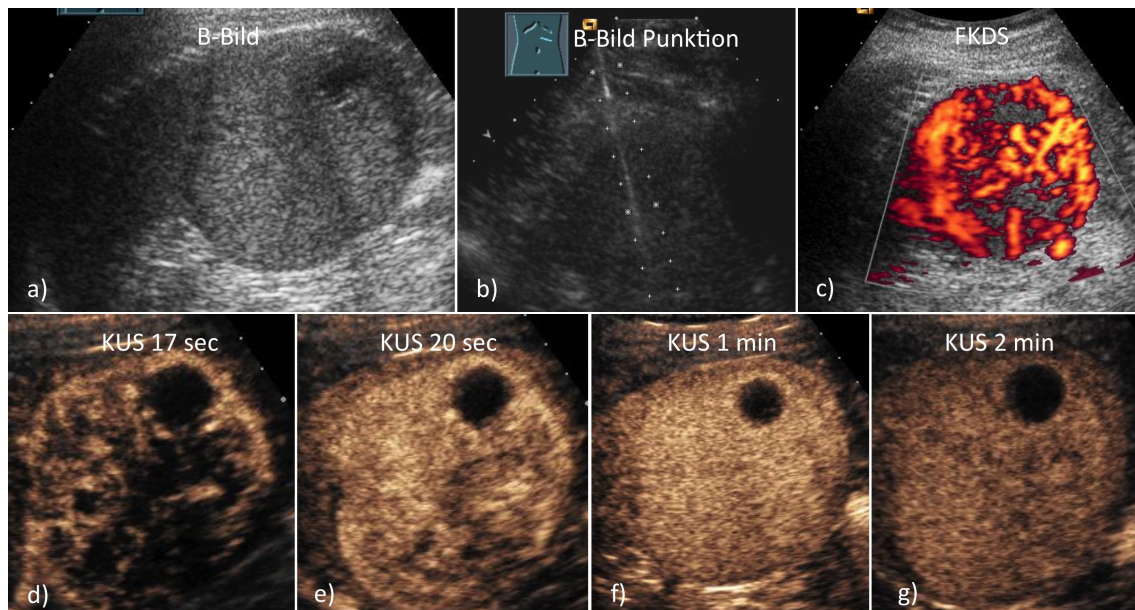
D.1.42 - Bildkasuistik Patient 42



B-Bild = "Brightness"-Bild; KUS = Kontrastmittelunterstützte Sonographie; sec = Sekunde/n; min = Minute/n

Abbildung 76: **75-jähriger** Patient mit einem 10 cm großen echoreichen Milzherd in der **a** B-Bild Sonographie. Der Patient leidet an einem myeloproliferativem Syndrom. Im Splenektomie-Präparat zeigte sich ein Hämatopoeseherde und multiple ältere Milzinfarkte. **b-d** In der KUS kam es zum Teil zu einem isoechogenen Enhancement und im Randbereich zu keiner Kontrastmittelaufnahme.

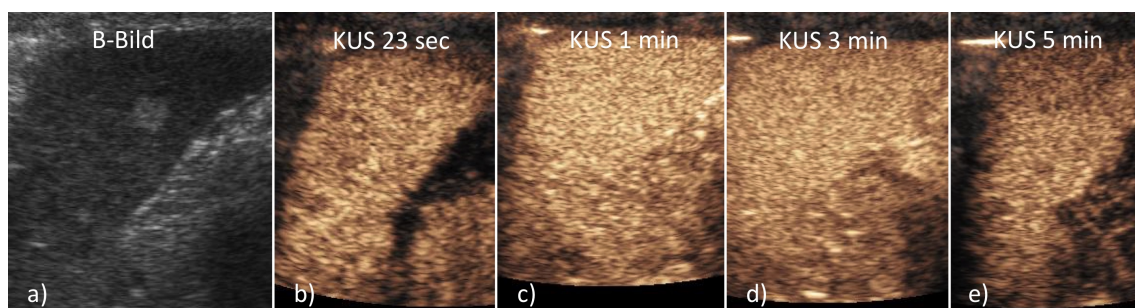
D.1.43 - Bildkasuistik Patient 43



B-Bild = "Brightness"-Bild; KUS = Kontrastmittelunterstützte Sonographie; FKDS = farbkodierte Duplexsonographie; sec = Sekunde/n; min = Minute/n

Abbildung 77: Histologisch gesicherter **a** 8 cm großer, echoreicher Tumor der Milz bei einem **55-jährigen** Patienten. Der Patient gab anamnestisch ein Hodenkarzinom an. Der Tumor wurde **b** ultraschallgestützt punktiert. Es lag ein benignes vaskuläres Tumor vom Typ eines Hämangioms vor. **c** Gefäßversorgung des Tumors in der farbkodierten Duplexsonographie. **d-f** Darstellung in der Kontrastmittelsonographie. Die Läsion nahm im Vergleich zum umliegenden Milzgewebe vermehrt Kontrastmittel auf. Es zeigte sich in der Läsion ein runder Bereich ohne Kontrastmittelaufnahme, eventuell handelte es sich um einen zystischen Anteil.

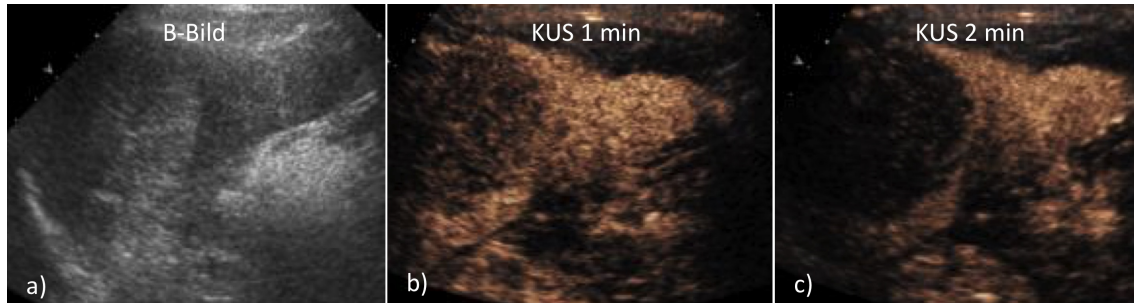
D.1.44 - Bildkasuistik Patient 44



B-Bild = "Brightness"-Bild; KUS = Kontrastmittelunterstützte Sonographie; sec = Sekunde/n; min = Minute/n

Abbildung 78: **47-jährige** Patientin mit einem echoreichen **a** Milzherd (1 cm). Der Milzherd wurde zufällig entdeckt und über 9 Monate verlaufsbeobachtet. Es zeigte sich keine Größendynamik. **b-e** Die Kontrastmittelsonographie zeigte ein Iso- bis Hyperenhancement. Die Läsion wurde als benigne eingestuft.

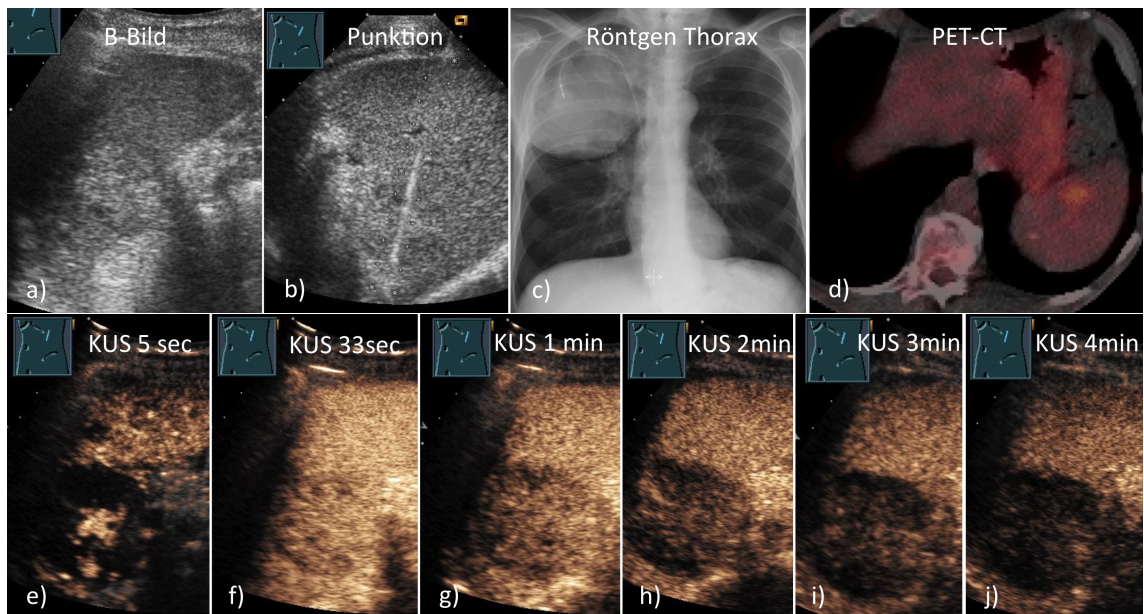
D.1.45 - Bildkasuistik Patient 45



B-Bild = "Brightness"-Bild; KUS = Kontrastmittelunterstützte Sonographie; min = Minute/n

Abbildung 79: **78-jähriger** Patient mit einer histologisch gesicherten Metastase eines malignen Melanoms der linken Fußsohle. Die Metastase imponierte im **a** B-Bild als 3 cm große echoreiche Läsion. **b+c** Kontrastmittelsonographie der Läsion mit einer stark verminderten Kontrastmittelaufnahme.

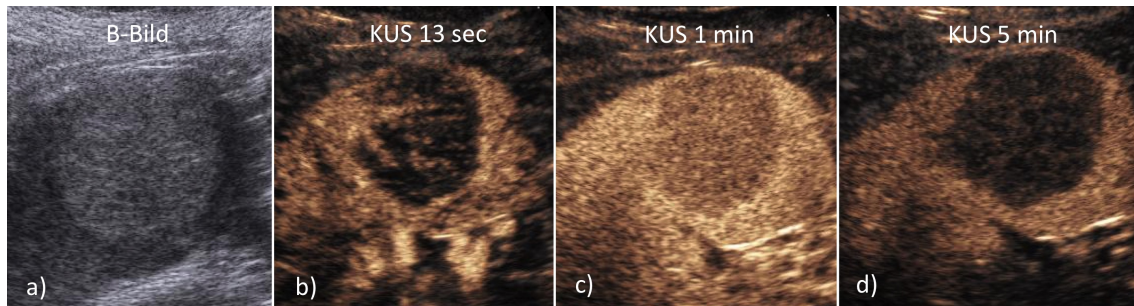
D.1.46 - Bildkasuistik Patient 46



B-Bild = "Brightness"-Bild; KUS = Kontrastmittelunterstützte Sonographie; CT = Computertomographie; PET-CT = Positronen-Emissions-Tomographie-Computertomographie; sec = Sekunde/n; min = Minute/n

Abbildung 80: **63-jähriger** Patient mit Luftnot und histologisch gesichertem Bronchialkarzinom. In der Milz fand sich eine echoreiche Raumforderung **a**. **b** Ultraschall-gestützte Stanzbiopsie. **c** Röntgen-Thorax mit Verschattung im rechten Oberlappen. **d** PET-CT. Die Milzläsion zeigte eine verstärkte Glucoseutilisation. **e-j** Kontrastmittelsonographie der Läsion. Es kam zu einem ausgeprägtem Hypoenhancement. Die Läsion konnte als Metastase des Bronchialkarzinoms identifiziert werden.

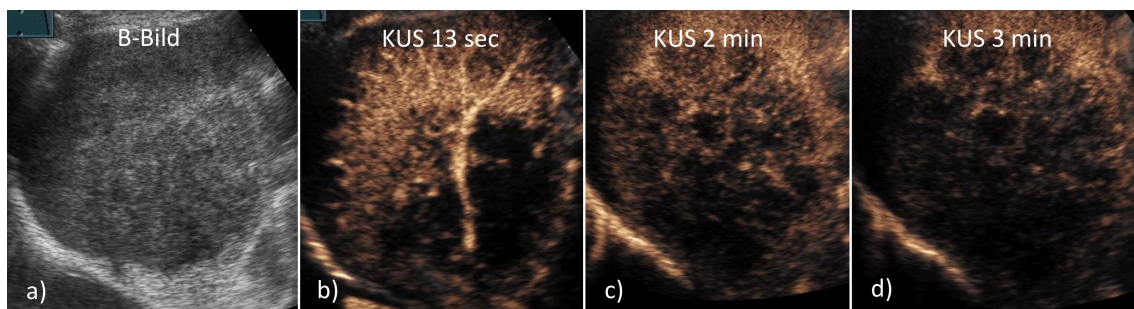
D.1.47 - Bildkasuistik Patient 47



B-Bild = "Brightness"-Bild; KUS = Kontrastmittelunterstützte Sonographie; sec = Sekunde/n; min = Minute/n

Abbildung 81: **64-jährige** Patientin mit einem **a** echoreichen Milzherd (4 cm) in der B-Bild-Sonographie. Die Läsion wurde als Zufallsbefund entdeckt. Im stationären Aufenthalt wurde ein malignes Melanom am linken Unterschenkel entdeckt. Der klinische Beobachtungszeitraum betrug 16 Monate. Es fand sich kein Größenwachstum und kein Nachweis einer pathologisch vermehrten Glucoseutilisation. **b-d** Kontrastmittelsonographie mit einem schwach ausgeprägtem Hypoenhancement. Die Läsion wurde als benigne klassifiziert.

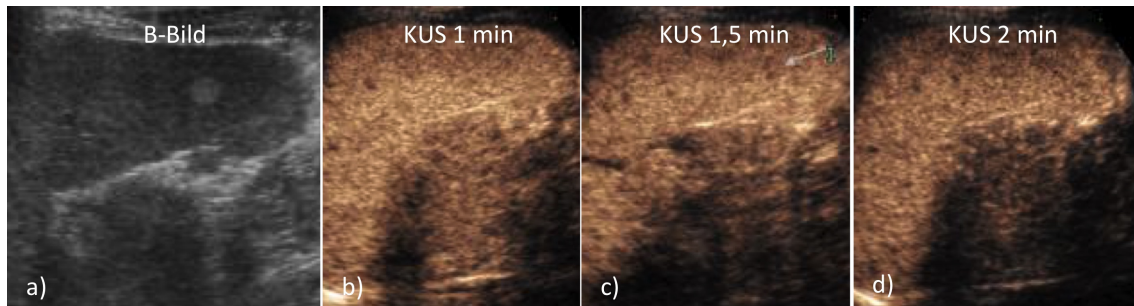
D.1.48 - Bildkasuistik Patient 48



B-Bild = "Brightness"-Bild; KUS = Kontrastmittelunterstützte Sonographie; sec = Sekunde/n; min = Minute/n

Abbildung 82: **82-jähriger** Patient mit einer histologisch gesicherten Metastase eines Magenkarzinoms in der Milz. Im B-Bild **a** imponierte die Metastase echoreich mit einem Durchmesser von 7 cm. **b-d** In der Kontrastmittelsonographie kam es zu einem Hypoenhancement. In der arteriellen Phase imponierte ein großes arterielles Gefäß.

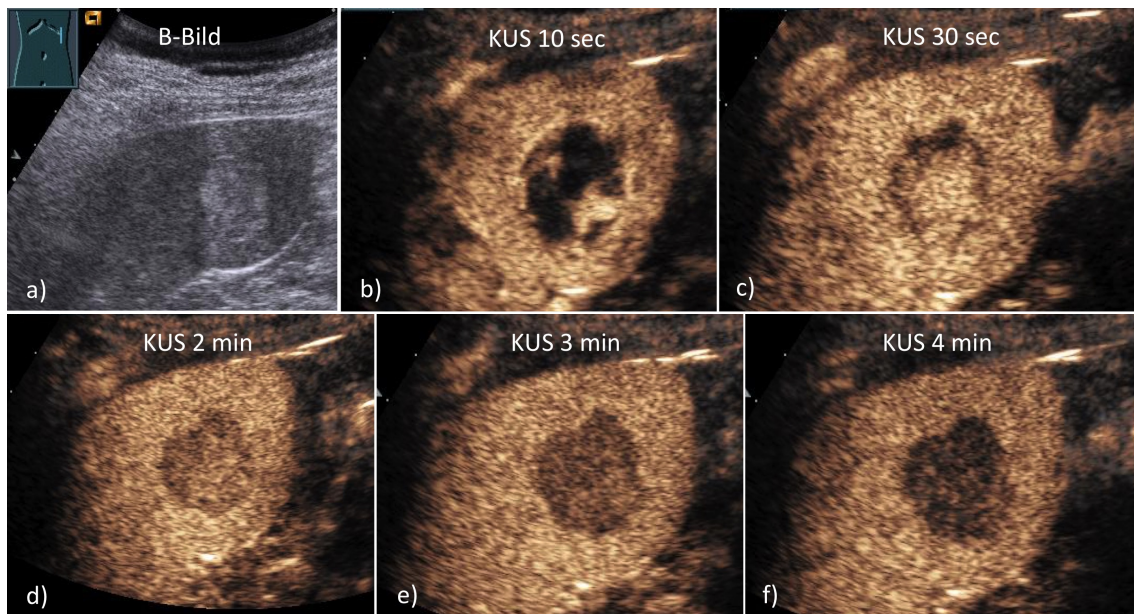
D.1.49 - Bildkasuistik Patient 49



B-Bild = "Brightness"-Bild; KUS = Kontrastmittelunterstützte Sonographie; min = Minute/n

Abbildungung 83: **32-jährige** Patientin mit einem echoreichen Milzherd in der **a** B-Bild Sonographie. Bei der Patientin ist ein Morbus Hodgkin bekannt. **b-d** Die Kontrastmittelsonographie zeigte ein Isoenhancement. Es kam zu keinem Größenwachstum (3 Monate). Die Läsion wurde als benigne eingestuft.

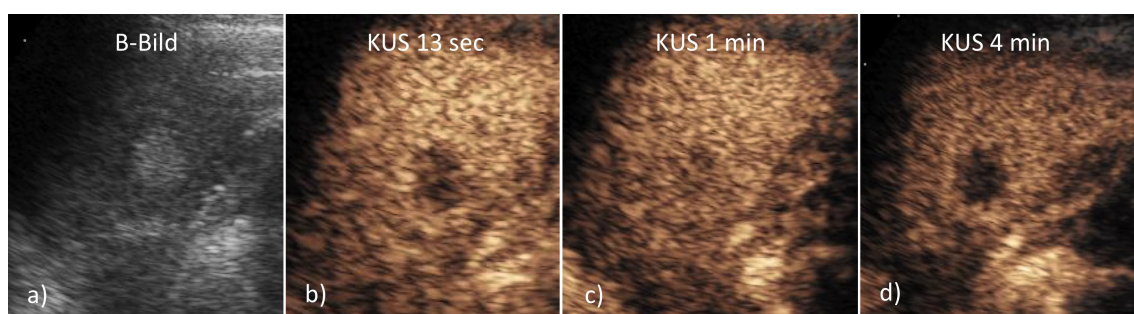
D.1.50 - Bildkasuistik Patient 50



B-Bild = "Brightness"-Bild; KUS = Kontrastmittelunterstützte Sonographie; sec = Sekunde/n; min = Minute/n

Abbildungung 84: **54-jährige** Patientin mit einem zufällig im Routine-Ultraschall entdeckten echoreichen **a** Rundherd der Milz (2 cm). **b-f** Kontrastmittelsonographie der Milz. Es zeigte sich in 12 Monaten keine Größenprogredienz. Die Läsion wurde deshalb als benigne eingestuft.

D.1.51 - Bildkasuistik Patient 51



B-Bild = "*Brightness*"-Bild; KUS = Kontrastmittelunterstützte Sonographie; sec = Sekunde/n; min = Minute/n

Abbildung 85: **49-jährige** Patientin mit einem gutartigen Milztumor. Der Tumor erschien im B-Bild **a** echoreich mit einer Größe von 1 cm. Im Beobachtungszeitraum von 6 Monaten kam es zu keiner Größenzunahme. **b - d** In der KUS zeigte sich nach einer Minute ein isoechogenes Kontrastmittelenhancement.

D.2 Datentabelle des Gesamtkollektivs

Tabelle 10: Erhobene Daten des Gesamtkollektivs - Seite 1 von 3

ID GK	ID SK	Kollektiv	Referenz- standard	Histo- logie	Zytologie	Sonde B-Bild	KM- Soft.	Verlauf [M]	Bildgebung Verlauf	Größen- progredienz
1	1	included	Follow-up	keine	keine.Zytol.	4C1/4C1-S	CCI	110	Sono.Abd	nein
2		excluded	Follow-up	keine	keine.Zytol.	4V2/4V2-S	CCI	1	CT.Abd	unklar
3	2	included	Follow-up	keine	keine.Zytol.	4V2/4V2-S	CCI	11	Sono.Abd	nein
4	3	included	Follow-up	keine	keine.Zytol.	4V2/4V2-S	CCI	3	Sono.Abd	ja
5	4	included	Follow-up	keine	keine.Zytol.	6C2/6C2-S	CCI	39	Sono.Abd	nein
6		excluded	Follow-up	keine	keine.Zytol.	4V2/4V2-S	CCI	0	Sono.Abd	unklar
7	5	included	Follow-up	keine	keine.Zytol.	6C2/6C2-S	CCI	15	CT.Abd	ja
8	6	included	Follow-up	keine	keine.Zytol.	4V2/4V2-S	CCI	16	CT.Abd	nein
9	7	included	Follow-up	keine	keine.Zytol.	4C1/4C1-S	CCI	37	Sono.Abd	nein
10		excluded	Follow-up	keine	keine.Zytol.	4C1/4C1-S	CCI	0	NA	unklar
11	8	included	Follow-up	keine	keine.Zytol.	6C2/6C2-S	CCI	28	Sono.Abd	nein
12		excluded	Follow-up	keine	keine.Zytol.	6C2/6C2-S	CCI	0	Sono.Abd	unklar
13		excluded	Follow-up	keine	keine.Zytol.	4C1/4C1-S	CCI	0	Sono.Abd	unklar
14	9	included	Follow-up	keine	keine.Zytol.	4C1/4C1-S	CPS	72	Sono.Abd	nein
15	10	included	Follow-up	keine	keine.Zytol.	4C1/4C1-S	CPS	36	Sono.Abd	nein
16	11	included	Follow-up	keine	keine.Zytol.	4C1/4C1-S	CPS	36	Sono.Abd	ja
17	12	included	Histologie	Spl.Ekt.	Hämangiom	6C2/6C2-S	CPS	48	CT.Abd	NA
18		excluded	Follow-up	keine	keine.Zytol.	4C1/4C1-S	CPS	0	NA	unklar
19	13	included	Histologie	Spl.Ekt.	Hämato./Inf.	4C1/4C1-S	CPS	0	NA	NA
20		excluded	Follow-up	keine	keine.Zytol.	6C2/6C2-S	CPS	2	Sono.Abd	unklar
21	14	included	Follow-up	keine	keine.Zytol.	4C1/4C1-S	CPS	24	CT.Abd	nein
22	15	included	Follow-up	keine	keine.Zytol.	6C2/6C2-S	CCI	9	Sono.Abd	ja
23	16	included	Follow-up	keine	keine.Zytol.	4C1/4C1-S	CPS	3	CT.Abd	ja
24	17	included	Follow-up	keine	keine.Zytol.	4C1/4C1-S	CPS	13	CT.Abd	ja
25	18	included	Histologie	Spl.Ekt.	Hamart./Splen.	4C1/4C1-S	CPS	0	NA	NA
26	19	included	Histologie	Spl.Ekt.	Metastase	4C1/4C1-S	CPS	6	Sono.Abd	NA
27	20	included	Follow-up	keine	keine.Zytol.	4C1/4C1-S	CPS	5	CT.Abd	ja
28	21	included	Follow-up	keine	keine.Zytol.	4V2/4V2-S	CPS	52	Sono.Abd	ja
29	22	included	Follow-up	keine	keine.Zytol.	4C1/4C1-S	CPS	13	Sono.Abd	nein
30	23	included	Follow-up	keine	keine.Zytol.	4C1/4C1-S	CPS	49	Sono.Abd	nein
31		excluded	Follow-up	keine	keine.Zytol.	4C1/4C1-S	CPS	0	NA	unklar
32		excluded	Follow-up	keine	keine.Zytol.	4C1/4C1-S	CPS	0	NA	unklar
33	24	included	Histologie	Obduk.	Leukämieinfil.	4C1/4C1-S	CPS	10	NA	NA
34	25	included	Histologie	Spl.Ekt.	Hämangiom	4C1/4C1-S	CPS	37	Sono.Abd	NA
35	26	included	Follow-up	keine	keine.Zytol.	4C1/4C1-S	CPS	37	Sono.Abd	nein
36	27	included	Follow-up	keine	keine.Zytol.	4C1/4C1-S	CPS	46	CT.Abd	nein
37		excluded	Follow-up	keine	keine.Zytol.	4C1/4C1-S	CPS	0	NA	unklar
38	28	included	Follow-up	keine	keine.Zytol.	4C1/4C1-S	CPS	12	CT.Abd	ja
39	29	included	Histologie	Spl.Ekt.	Littoralzell.	6C2/6C2-S	CPS	0	NA	NA
40	30	included	Follow-up	keine	keine.Zytol.	4C1/4C1-S	CPS	96	Sono.Abd	nein
41	31	included	Follow-up	keine	keine.Zytol.	4V2/4V2-S	CCI	32	Sono.Abd	ja
42	32	included	Histologie	Spl.Ekt.	Littoralzell.	4C1/4C1-S	CPS	0	NA	NA
43	33	included	Follow-up	keine	keine.Zytol.	4V2/4V2-S	CPS	96	Sono.Abd	nein
44	34	included	Follow-up	keine	keine.Zytol.	6C2/6C2-S	CPS	58	Sono.Abd	nein
45	35	included	Follow-up	keine	keine.Zytol.	6C2/6C2-S	CPS	14	CT.Abd	nein
46		excluded	Follow-up	keine	keine.Zytol.	4C1/4C1-S	CPS	0	NA	unklar
47	36	included	Follow-up	keine	keine.Zytol.	4C1/4C1-S	CPS	54	Sono.Abd	nein
48	37	included	Follow-up	keine	keine.Zytol.	6C2/6C2-S	CPS	54	Sono.Abd	nein
49	38	included	Histologie	Obduk.	Leukämieinfil.	4C1/4C1-S	CPS	0	NA	NA
50	39	included	Follow-up	keine	keine.Zytol.	4C1/4C1-S	CPS	4	Sono.Abd	ja
51		excluded	Follow-up	keine	keine.Zytol.	4C1/4C1-S	CPS	0	NA	unklar
52	40	included	Follow-up	keine	keine.Zytol.	4C1/4C1-S	CPS	27	Sono.Abd	nein
53	41	included	Follow-up	keine	keine.Zytol.	4C1/4C1-S	CPS	6	Sono.Abd	nein
54	42	included	Histologie	Spl.Ekt.	Hämato./Inf.	4C1/4C1-S	CPS	0	NA	NA
55	43	included	Histologie	Stanze	Hämangiom	4C1/4C1-S	CPS	0	NA	nein
56		excluded	Follow-up	keine	keine.Zytol.	4C1/4C1-S	CPS	0	NA	unklar
57	44	included	Follow-up	keine	keine.Zytol.	4C1/4C1-S	CPS	9	CT.Abd	nein
58		excluded	Follow-up	keine	keine.Zytol.	4C1/4C1-S	CPS	0	NA	unklar
59	45	included	Histologie	Spl.Ekt.	Metastase	4V2/4V2-S	CPS	9	CT.Abd	ja
60		excluded	Follow-up	keine	keine.Zytol.	4C1/4C1-S	CPS	0	NA	unklar
61	46	included	Histologie	Stanze	Metastase	4C1/4C1-S	CPS	0	NA	NA
62	47	included	Follow-up	keine	keine.Zytol.	4C1/4C1-S	CPS	16	Sono.Abd	nein
63	48	included	Histologie	Stanze	Metastase	4C1/4C1-S	CPS	0	Sono.Abd	NA
64	49	included	Follow-up	keine	keine.Zytol.	4C1/4C1-S	CPS	3	CT.Abd	nein
65	50	included	Follow-up	keine	keine.Zytol.	4C1/4C1-S	CPS	12	Sono.Abd	nein
66	51	included	Follow-up	keine	keine.Zytol.	4C1/4C1-S	CPS	6	CT.Abd	nein

ID GK = Identifikationsnummer Gesamtkollektiv; ID SK = Identifikationsnummer Studienkollektiv; KM = Kontrastmittel; M = Monat; *included* = eingeschlossen Patienten (Studienkollektiv); *excluded* = ausgeschlossene Patienten (*Drop-outs*); *Follow-up* = Dignitätseinschätzung über bildgebende Kontrolluntersuchungen; Histologie = Dignitätseinschätzung durch histopathologische Befundung; Spl.Ekt. = Splenektomie; Obduk. = Obduktion; Stanze = Stanzbiopsie; Hamart./Splen. = Hamartom/Splenom; Littoralzell. = Littoralzellangiom; Leukämieinfil. = Leukämieinfiltration; Hämato. = Hämatopoese; Inf. = Infarkt; Zytol. = Zytologie; CCI = *Cadence coherent contrast imaging*; CPS = *Cadence Contrast Pulse-Sequencing*; Sono.Abd. = Sonographie Abdomen, CT = Computertomographie; Abd. = Abdomen

Tabelle 11: Erhobene Daten des Gesamtkollektivs - Seite 2 von 3

	ID SK	Sex	Alter	Grunderkrankung	Milz längs [cm]	Milz quer [cm]	Befalls- muster	Tumor- größe [cm]	Homogenität Läsion B.Bild	Tumor- begrenzung	Dignität
1	1	m	25	Inzidentalom	14	5	diffus	1	homogen	unscharf	benigne
2		w	57	mal.carc.GE	11	4	multiple	2	homogen	glatt	unklar
3	2	m	67	mal.haem.GE	15,5	6,6	multiple	1	homogen	unscharf	benigne
4	3	m	59	mal.carc.GE	11	5	multiple	5	inhomogen	glatt	maligne
5	4	w	60	Inzidentalom	11	5	diffus	1,5	homogen	unscharf	benigne
6		m	64	mal.carc.GE	11	5	solitaer	2	homogen	glatt	unklar
7	5	m	63	mal.carc.GE	11	5	solitaer	2	homogen	unscharf	maligne
8	6	m	64	mal.carc.GE	11	5	diffus	1	homogen	unscharf	benigne
9	7	w	66	mal.haem.GE	14,7	5	diffus	1	homogen	unscharf	benigne
10		m	69	mal.carc.GE	11	4	solitaer	3	inhomogen	glatt	unklar
11	8	w	64	mal.haem.GE	14,5	6,3	diffus	1,5	homogen	unscharf	benigne
12		w	60	mal.haem.GE	18	7	solitaer	2	homogen	glatt	unklar
13		m	83	Inzidentalom	11	5	solitaer	2	homogen	glatt	unklar
14	9	m	27	Inzidentalom	11	5	solitaer	2	homogen	glatt	benigne
15	10	w	73	mal.haem.GE	18	9,8	solitaer	2	homogen	glatt	benigne
16	11	w	62	mal.carc.GE	12	5	solitaer	5	inhomogen	unscharf	maligne
17	12	m	63	mal.carc.GE	12	5	solitaer	2	inhomogen	glatt	benigne
18		m	54	Inzidentalom	11	5	solitaer	1	homogen	glatt	unklar
19	13	m	68	mal.haem.GE	18	7	solitaer	3	homogen	glatt	benigne
20		m	77	mal.haem.GE	18	7	solitaer	4	homogen	glatt	unklar
21	14	m	67	mal.carc.GE	12	5	solitaer	8	inhomogen	glatt	benigne
22	15	w	35	mal.carc.GE	12	4	multiple	1	homogen	glatt	maligne
23	16	m	68	mal.carc.GE	12	4	multiple	4,7	homogen	glatt	maligne
24	17	m	49	mal.haem.GE	12	4	solitaer	2	homogen	glatt	maligne
25	18	w	71	Inzidentalom	12	7	solitaer	6	homogen	glatt	benigne
26	19	w	54	mal.carc.GE	12	4	multiple	1	inhomogen	unscharf	maligne
27	20	w	80	mal.carc.GE	11	5	solitaer	4	inhomogen	glatt	maligne
28	21	m	68	mal.carc.GE	11	4	solitaer	3	inhomogen	unscharf	maligne
29	22	w	64	mal.carc.GE	12	5	solitaer	6	inhomogen	glatt	benigne
30	23	w	61	mal.haem.GE	11	4	solitaer	3,4	homogen	glatt	benigne
31		m	30	Inzidentalom	12	5	solitaer	7	homogen	glatt	unklar
32		m	57	mal.carc.GE	12	5	multiple	1	homogen	glatt	unklar
33	24	m	56	mal.haem.GE	12	5	solitaer	1	inhomogen	glatt	maligne
34	25	m	84	mal.carc.GE	12	5	multiple	1	homogen	glatt	benigne
35	26	w	71	Inzidentalom	12	7	multiple	1	homogen	glatt	benigne
36	27	w	55	mal.haem.GE	12	4	solitaer	2	homogen	glatt	benigne
37		m	59	Inzidentalom	11	5	multiple	1	homogen	glatt	unklar
38	28	m	77	mal.carc.GE	11	5	multiple	2	homogen	glatt	maligne
39	29	m	61	Inzidentalom	11	5	multiple	2	homogen	glatt	benigne
40	30	w	76	Inzidentalom	11	5	solitaer	3	homogen	glatt	benigne
41	31	w	80	Inzidentalom	11	5	solitaer	4	homogen	glatt	maligne
42	32	m	64	mal.carc.GE	11	5	multiple	1	homogen	glatt	benigne
43	33	w	64	Inzidentalom	11	5	solitaer	3	homogen	glatt	benigne
44	34	w	52	Inzidentalom	11	5	multiple	1	homogen	glatt	benigne
45	35	w	77	Inzidentalom	11	5	multiple	1	homogen	glatt	benigne
46		m	85	mal.carc.GE	11	5	multiple	1	homogen	unscharf	unklar
47	36	w	69	Inzidentalom	11	5	solitaer	1	homogen	unscharf	benigne
48	37	m	69	mal.haem.GE	11	5	solitaer	1	homogen	unscharf	benigne
49	38	m	72	mal.haem.GE	11	5	solitaer	1	homogen	unscharf	maligne
50	39	m	67	mal.haem.GE	15	5	multiple	1	homogen	glatt	maligne
51		m	70	Inzidentalom	11	5	multiple	2	homogen	glatt	unklar
52	40	w	74	Inzidentalom	13,6	5	multiple	1	homogen	unscharf	benigne
53	41	w	61	Inzidentalom	11	5	solitaer	2	homogen	glatt	benigne
54	42	m	75	mal.haem.GE	20	9	solitaer	10	inhomogen	glatt	benigne
55	43	m	55	mal.carc.GE	20	9	solitaer	8	inhomogen	glatt	benigne
56		w	81	mal.haem.GE	12	5	solitaer	2	homogen	glatt	unklar
57	44	w	47	Inzidentalom	11	5	solitaer	1	homogen	glatt	benigne
58		m	56	Inzidentalom	11	5	solitaer	5	homogen	glatt	unklar
59	45	m	78	mal.carc.GE	11	5	solitaer	3	inhomogen	glatt	maligne
60		w	85	Inzidentalom	12	5	multiple	1	homogen	glatt	unklar
61	46	m	63	mal.carc.GE	11	5	solitaer	3	inhomogen	glatt	maligne
62	47	w	64	mal.carc.GE	11	5	solitaer	4	homogen	glatt	benigne
63	48	m	82	mal.carc.GE	12	5	solitaer	7	homogen	glatt	maligne
64	49	w	32	mal.haem.GE	11	5	solitaer	1	homogen	glatt	benigne
65	50	w	54	Inzidentalom	11	5	solitaer	2	homogen	glatt	benigne
66	51	w	49	mal.carc.GE	11	5	solitaer	1	homogen	glatt	benigne

ID GK = Identifikationsnummer Gesamtkollektiv; ID SK = Identifikationsnummer Studienkollektiv; Sex = Geschlecht; cm = Centimeter; B-Bild = *brightness*.Bild; m = männlich, w = weiblich; mal.carc.GE = maligne karzinomatöse Grunderkrankung; mal.haem.GE = maligne hämatologische Grunderkrankung

Tabelle 12: Erhobene Daten des Gesamtkollektivs - Seite 3 von 3

ID GK	ID SK	SD (0- 15)	SD (16- 30)	SD (31- 60)	SD (61- 120)	SD (121- 180)	SD (181- 240)	SD (241- 300)	RE (0- 15)	RE (16- 30)	RE (31- 60)	RE (61- 120)	RE (121- 180)	RE (181- 240)	RE (241- 300)
1	1	na	na	0,86	na	0,97	na	na	na	na	0,70	na	0,66	na	na
2		na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
3	2	na	na	0,92	na	0,76	na	na	na	na	0,80	na	0,77	na	na
4	3	na	0,89	na	na	0,87	na	na	na	0,48	na	na	0,50	na	na
5	4	na	0,67	na	na	na	0,68	na	na	0,66	na	na	na	0,67	na
6		na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
7	5	na	na	0,73	na	0,62	na	na	na	na	0,58	na	0,30	na	na
8	6	na	1,15	na	na	na	0,88	na	na	0,93	na	na	na	0,70	na
9	7	na	na	0,92	0,89	na	na	na	na	na	0,70	0,71	na	na	na
10		na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
11	8	1,00	na	1,02	1,61	0,60	0,37	na	0,97	na	0,65	0,70	0,47	0,54	na
12		na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
13		na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
14	9	0,98	na	1,03	1,27	na	na	0,97	0,28	na	0,49	0,44	na	na	0,34
15	10	na	na	1	0,61	0,55	na	na	na	na	0,20	0,25	0,31	na	na
16	11	na	na	2,73	na	0,92	na	na	na	na	0,80	na	0,55	na	na
17	12	na	na	1,67	1,29	0,09	0,78	na	na	na	0,50	0,60	0,73	0,33	na
18		na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
19	13	na	na	1,19	na	1,19	na	1,06	na	na	0,66	na	1,00	na	0,56
20		na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
21	14	na	1,47	1,21	na	1,19	na	na	na	0,47	0,36	na	0,36	na	na
22	15	na	na	0,55	0,77	0,79	na	na	na	na	0,40	0,31	0,58	na	na
23	16	na	1,07	na	na	0,63	na	na	na	0,50	na	na	0,23	na	na
24	17	na	1,19	na	0,81	0,70	na	na	na	0,59	na	0,38	0,30	na	na
25	18	1,14	na	na	0,76	0,84	na	na	1,33	na	na	0,97	0,93	na	na
26	19	na	0,87	na	1,02	na	na	na	na	0,50	na	0,53	na	na	na
27	20	na	0,96	1,01	1,05	0,60	na	na	na	0,98	0,81	0,54	0,30	na	na
28	21	na	0,85	1,40	1,06	0,40	na	na	na	0,78	0,59	0,41	0,25	na	na
29	22	na	0,47	0,51	0,39	na	na	na	na	0,14	0,19	0,14	na	na	na
30	23	0,75	1,43	0,86	1,43	0,54	0,85	1,03	1,28	1,16	1,06	1,67	1,19	1,04	1,35
31		na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
32		na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
33	24	0,76	0,75	0,72	0,76	0,72	na	na	0,66	0,59	0,59	0,66	0,68	na	na
34	25	na	na	1	na	na	1,27	na	na	na	0,60	na	na	0,56	na
35	26	na	0,95	na	1,40	1,02	na	0,99	na	0,60	na	1,11	0,98	na	0,93
36	27	0,58	na	0,64	na	0,34	na	na	0,47	na	0,35	na	0,22	na	na
37		na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
38	28	na	0,94	1,00	0,81	0,81	0,68	0,51	na	0,94	0,76	0,55	0,51	0,43	0,34
39	29	1,15	na	na	0,74	na	na	na	1,56	na	na	0,36	na	na	na
40	30	na	0,90	na	0,83	na	0,90	0,52	na	0,55	na	0,72	na	0,70	0,43
41	31	na	0,58	1,56	1,17	1,03	0,38	1,42	na	0,57	0,82	0,94	0,82	0,99	0,89
42	32	na	na	1,01	0,51	na	na	0,68	na	na	1,01	0,46	na	na	0,58
43	33	na	0,7580	na	na	na	0,09	na	na	0,55	na	na	na	0,13	na
44	34	0,36	na	0,84	0,91	na	na	na	0,31	na	0,69	0,73	na	na	na
45	35	na	0,33	0,28	0,29	0,96	na	na	na	0,32	0,33	0,30	0,94	na	na
46		na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
47	36	na	na	0,91	0,71	0,77	na	na	na	na	0,50	0,71	0,69	na	na
48	37	na	1,15	na	0,70	0,63	na	na	na	0,60	na	0,63	0,59	na	na
49	38	0,76	na	na	0,81	1,21	na	na	0,60	na	na	0,66	1,00	na	na
50	39	na	0,99	na	na	0,89	0,51	na	na	0,89	na	na	0,45	0,54	na
51		na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
52	40	na	1,09	na	1,02	1,11	na	na	na	1,01	na	1,00	0,99	na	na
53	41	na	0,93	1,04	1,07	1,07	na	na	na	0,74	0,36	0,65	0,70	na	na
54	42	na	0,65	na	1,13	1,25	na	na	na	0,47	na	0,87	0,77	na	na
55	43	1,61	1,09	1,17	1,17	na	na	1,43	1,66	1,75	1,60	1,80	na	na	1,56
56		na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
57	44	na	1	na	1	na	1,00	1,14	na	1,01	na	1,00	na	0,96	0,98
58		na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
59	45	na	na	0,43	0,49	0,19	na	na	na	na	0,39	0,29	0,18	na	na
60		na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
61	46	1,05	na	0,96	1,30	0,52	0,75	0,56	0,41	na	0,88	0,55	0,46	0,31	0,28
62	47	0,90	na	0,72	0,74	na	na	0,52	0,51	na	0,89	0,81	na	na	0,49
63	48	na	0,92	na	1,28	1,06	0,79	na	na	0,48	na	0,52	0,43	0,34	na
64	49	na	na	1,03	0,97	0,96	na	na	na	na	1,01	0,89	1,01	na	na
65	50	na	0,58	0,67	na	0,51	0,60	na	na	0,52	0,43	na	0,40	0,38	na
66	51	1,69	na	1,45	na	0,90	0,65	0,56	0,53	na	0,88	na	1,07	0,67	0,57

ID GK = Identifikationsnummer Gesamtkollektiv; ID SK = Identifikationsnummer Studienkollektiv; SD = Standardabweichung; na = not available; RE=relative Enhancement

E Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren in Gießen, Marburg, Leipzig und Rennes die folgenden Damen und Herren:

in **Gießen**:

Bödeker, Deinzer, Domann, Eikmann, Füssle, Gallhofer, Gieler, Giffhorn-Katz, Gniot, Hörbelt, Kaps, Karg, Kemkes-Matthes, Klußmann, Köhler, Kracht, Kracht, Kreuder, Krombach, Kruse, Lorenz, Mayer, Meinhardt, Reuter, Rickert, Roelcke, Schäffer, Schmitz, Schulz, Sibelius Tinneberg, Verhoff, Weigand, Wittekindt

in **Marburg**:

Görg, Neubauer

in **Leipzig**:

Bartels, Eichfeld, Josten, Kaisers, Keim, Mössner, Petros

an der **Université de Rennes 1** in Frankreich:

Belaud-Rotureau, Marbot, Renoyer, Russon, Verin

F Danksagung

Ein besonderes Dankeschön gilt Herrn Prof. Christian Görg für die Überlassung des Themas und die hervorragende Betreuung und Unterstützung. Prof. Görg entdeckte meine Begeisterung zum Ultraschall und lehrte mich intensiv im praktischen Schallen. Ich verdanke ihm meine sonographische Ausbildung.

An dieser Stelle möchte ich mich auch bei den Mitarbeitern der interdisziplinären Ultraschalleinheit am Universitätsklinikum Marburg bedanken, ein ganz besonderer Dank geht hierbei an Schwester Heidi.

Dem Statistiker Dr. rer. nat. Roman Pahl danke ich für die statistische Betreuung.

Ein herzlicher Dank gilt meinen Eltern, die es mir ermöglicht haben, Medizin zu studieren und mich in jeglicher Hinsicht unterstützt haben.

Meiner Frau Beate Blank möchte ich für ihre Unterstützung ganz besonders Dank sagen.